

**Simão Pedro Grilo Ferreira**

**Relatório de Estágio**

Estágio em Coordenação de Estudos Clínicos na CUF  
Academic Research Medical Center

Relatório de Estágio para obtenção do grau de Mestre em  
Gestão da Investigação Clínica

Mestrado em colaboração entre a Universidade de Aveiro e a  
Universidade NOVA de Lisboa

(NOVA *Medical School* | Faculdade de Ciências Médicas, NOVA  
*Information Management School* e Escola Nacional de Saúde Pública)

**Fevereiro 2021**

**Simão Pedro Grilo Ferreira**

**Relatório de Estágio**

Estágio em Coordenação de Estudos Clínicos na CUF  
Academic Research Medical Center

**Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Doutora Nélia Gouveia**

(Investigadora Auxiliar da NOVA Medical School | Faculdade de Ciências Médicas da UNL; Professora Auxiliar Convidada da Universidade de Aveiro; Coordenadora do Mestrado em Gestão de Investigação Clínica - MEGIC)

Mestrado em colaboração entre a Universidade de Aveiro e a  
Universidade NOVA de Lisboa

(NOVA *Medical School* | Faculdade de Ciências Médicas, NOVA  
*Information Management School* e Escola Nacional de Saúde Pública)

**Fevereiro 2021**

## Agradecimentos

Começo por destacar a dedicação e compromisso da Prof.<sup>a</sup> Doutora Nélia Gouveia e Prof. Doutora Maria Teresa Herdeiro na implementação do Mestrado em Gestão da Investigação Clínica cujos fundamentos teóricos e práticos adquiridos fortaleceram competências profissionais e pessoais para a entrada no mercado de trabalho.

Numa primeira instância gostaria por dedicar a todas as pessoas que me acompanharam nesta fase tão importante da minha vida, alguns agradecimentos especiais:

- À tutora do estágio, Ana Margarida Noronha, pela orientação prestada, pelo seu incentivo, disponibilidade e apoio que sempre demonstrou.
- À Prof.<sup>a</sup> Doutora Nélia Gouveia pela sua visão realista, experiência, disponibilidade não obstante a persistência nos conselhos para que fosse um profissional exemplar.
- À minha colega Fabiana Costa, companheira durante este estágio com quem diariamente partilhei as vivências da experiência enquanto coordenador de estudos clínicos.
- A todas as pessoas da comunidade CUF que me acolheram com carinho durante o estágio de 9 meses, especialmente à Dra. Anabela Possidónio (Diretora Executiva da Academia CUF) por me ter dado a oportunidade de fazer parte desta equipa.

Em jeito de conclusão, um “Muito Obrigado” à minha família: pais, irmão e avó por todo o amor, resiliência que sempre demonstraram durante o meu percurso académico. Por último mas não menos importante, um agradecimento aos meus amigos que de uma forma direta ou indireta, contribuíram com a sua paciência, motivação e apoio para a minha realização pessoal.

## Abreviaturas

**AIBILI** – Associação para Investigação Biomédica em Luz e Imagem  
**AICIB** – Agência de Investigação Clínica e Inovação Biomédica  
**ANI** – Agência Nacional de Inovação  
**APIFARMA** - Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica  
**BPC** – Boas Práticas Clínicas  
**CEIC** – Comissão de Ética para a Investigação Clínica  
**CES** – Comissão de Ética para a Saúde Local  
**CI** – Centros de Investigação  
**CIF** – Consentimento Informado  
**CRC / SC** – Clinical Research Coordinator/ Study Coordinator  
**CRF** – Caderno de Recolha de Dados  
**CRI** – Centros de Responsabilidade Integrados  
**CRO** – Clinical Research Organization  
**CTU** – Clinical Trials Unit  
**EC** – Ensaio Clínico  
**ER** – Entidades Reguladoras  
**FCT** – Fundação para a Ciência e a Tecnologia  
**I&D** – Investigação e Desenvolvimento  
**IC** – Investigação Clínica  
**IP** – Investigador Principal  
**LIC** – Lei da Investigação Clínica  
**MEGIC** – Mestrado de Gestão em Investigação Científica  
**MOV** – Visita de Monitorização  
**NHS** – National Health Service (United Kingdom)  
**NIHR** – National Institute for Health Research (United Kingdom))  
**OCDE** – Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico  
**OE** – Orçamento de Estado  
**PIB** – Produto Interno Bruto  
**PIM** – Projeto de Investigação Médica  
**PNS** – Plano Nacional de Saúde  
**PwC** – PricewaterhouseCoopers  
**RGPD** – Regulamento Geral de Proteção de Dados  
**RNEC** – Registo Nacional de Estudos Clínicos  
**SIV** – Visita de Início do Estudo  
**SNS** – Serviço Nacional de Saúde (Portugal)  
**SOP** – Standard Operations Procedures  
**UE/EU** – União Europeia  
**UKCRC** – United Kingdom Clinical Research Collaboration

## Resumo

O Estágio Curricular foi realizado na Unidade de Coordenação de Estudos Clínicos do Hospital CUF Descobertas e Hospital CUF Infante Santo (uma das áreas de ação da *CUF Academic Research Center*). Este estágio visou desempenhar tarefas de Coordenação de estudos clínicos ao nível dos Ensaio Clínicos, Estudos Observacionais, Projetos da Iniciativa do Investigador e projetos promovidos pela Indústria Farmacêutica durante um período de 9 meses, correspondente a 1 no letivo.

A realização do estágio teve como objetivo consolidar os conteúdos teóricos adquiridos durante a formação académica e assim obter a experiência necessária para entrar no mercado de trabalho com a maior brevidade possível.

O estágio decorreu em três áreas: Ensaio clínicos, Estudos Observacionais e Projetos de Iniciativa do Investigador (PIMs). A área dos Ensaio Clínicos foi a de maior preponderância neste estágio e as funções desempenhadas centram-se em atividades relacionadas com a verificação das qualificações do centro e condução dos estudos: ativação dos centros, gestão de recursos, preparação e acompanhamento de visitas (Monitores, Promotores, Participantes), revisão financeira dos custos dos diversos estudos e encerramento dos centros.

Durante esta experiência pude constatar a polivalência existente dentro de uma unidade de investigação clínica e a relevância que uma estrutura bem delineada, aliada a um ambiente laboral favorável, motivam no exercício de atividade de investigação clínica.

**Palavras- Chave:** Estágio, Ensaio Clínicos, Coordenação, Investigação, SOP

# Índice

Índice de Ilustrações .....	7
<b>Parte 1 - Introdução .....</b>	<b>9</b>
Investigação Clínica e Ensaio: Estado de Arte .....	12
Conjuntura Atual da Investigação Clínica Em Portugal .....	16
o Passividade dos Conselhos de Administração dos Centros Hospitalares;.....	19
o Medidas Políticas e Organizacionais direcionadas para IC .....	21
o Colaboração e Comunicação Interinstitucional .....	26
o Carência de suporte a Projetos da Iniciativa do Investigador (PIMs); .....	29
o Recursos Financeiros aplicados à I&D .....	32
o Importância de métricas para a IC .....	33
o Capital Humano Diversificado e Qualificado .....	35
<b>Parte 2 - Estágio MEGIC .....</b>	<b>38</b>
Instituição de Acolhimento .....	38
Plano de Estágio Curricular no âmbito do MEGIC 2019/2020 .....	39
Enquadramento e Objetivos do Estágio .....	41
Metodologias e contextualização teórica em Investigação Clínica .....	43
Aprendizagem Prática em Coordenação Clínica .....	52
o Coordenação de Projetos de Investigação Médica .....	52
o Coordenação de Ensaio Clínicos .....	54
Acordo de Confidencialidade .....	54
Questionário de Viabilidade .....	54
Visita de Seleção .....	56
Contrato Financeiro .....	56
Visita de Início .....	58
Fase de Implementação .....	59
Visitas de Monitorização e Auditorias .....	68
Visita de Encerramento .....	69
o Coordenação de Estudos Observacionais .....	70
Aprovações .....	70
Fase Clínica .....	71
Visitas de Monitorização e Encerramento .....	71
o Atividades do Estágio .....	72
Reflexão acerca do estágio na Academia CUF: Competências e Análise Crítica .....	83
o Análise SOWT e Plano de Gestão do Risco .....	85
Conclusão .....	94
Referências .....	95
Anexos .....	98

## Índice de Ilustrações

### – Figuras

<b>Figura I-</b> Principais Stakeholders envolvidos nos ECs em Portugal. Adaptado da [9].....	<b>13</b>
<b>Figura II-</b> Despesa em I&D em Portugal - publicado pela Direcção-Geral de Estatísticas da Educação e Ciência (DGEEC). Adaptado de [18].....	Erro! Marcador não definido.
<b>Figura III-</b> Despesas em atividades de I&D em 2018 (% do PIB). Adaptado de [21].....	<b>17</b>
<b>Figura IV-</b> Medidas políticas, organizacionais e financeiras com a criação de AICIB. Erro! Marcador não definido.	
<b>Figura V-</b> Fórum de conhecimento para a IC instituído pela AICIB para cooperação interinstitucional. Adaptado de [9] .....	<b>288</b>
<b>Figura VI-</b> Tipo de Promotores alocados aos Ensaio Clínicos em Portugal. Adaptado de [32] .....	<b>29</b>
<b>Figura VII-</b> Fases de Desenvolvimento Clínico dos ensaios clínicos. Adaptado de [15] .....	<b>433</b>
<b>Figura VIII-</b> Número de ECs e Estudos Observacionais com os quais estive envolvido na implementação e realização nas unidades CUF Descobertas e CUF Infante Santo. ....	<b>73</b>
<b>Figura IX-</b> Principais áreas terapêuticas associados aos ECs nas unidades CUF Descobertas e CUF Infante Santo durante período de estágio. ....	<b>74</b>
<b>Figura X -</b> Matriz 4x4 para classificação da gestão de risco .....	<b>87</b>

### – Tabelas

<b>Tabela I-</b> As Principais Barreiras e Constrangimentos para a evolução dos ECs nas diferentes dimensões da sociedade. Adaptado de [9] .....	<b>18</b>
<b>Tabela II -</b> Ensaio com participação durante período de estágio. ....	<b>74</b>
<b>Tabela III -</b> Atividades realizadas para cada EC durante o período de Estágio .....	<b>78</b>
<b>Tabela IV -</b> Estudos Observacionais com participação durante período de estágio .....	<b>81</b>
<b>Tabela V -</b> Atividades realizadas no âmbito dos Estudos Observacionais durante o Estágio .....	<b>82</b>
<b>Tabela VI -</b> Plano de Gestão de Risco aplicável à Coordenação de Estudos Clínicos.....	<b>89</b>

## Organização e Objetivos do Relatório:

Este relatório está dividido em 2 partes:

A primeira parte aborda o estado da arte da Investigação Clínica (IC), passando pela atualidade em Portugal. Os objetivos desta 1ª parte são:

- Enquadrar a atividade de investigação clínica no contexto nacional
- Identificar os pontos críticos do desenvolvimento da investigação clínica em Portugal.
- Compreender as principais tendências de melhoria estratégica nacional para projeção da IC.

A segunda parte do relatório descreve as atividades realizadas no âmbito do Estágio Curricular, que teve como objetivos principais:

- Consolidar os conteúdos teóricos adquiridos durante a formação académica
- Obter experiência profissional para integrar o mercado de trabalho com um nível de competitividade elevado.



## PARTE 1

### Introdução

A Investigação Clínica é uma atividade imprescindível para o setor da saúde, setor social e económico do país. A sua realização exige o estabelecimento de diretrizes focando-se na proteção dos participantes. Desde do último relatório da PricewaterhouseCoopers (PwC) em parceria com a Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica (APIFARMA) de 2013 verifica-se uma alteração de paradigma na área da Investigação e Desenvolvimento. O atual enquadramento ético-legal para a investigação clínica nacional rege-se pela lei da Investigação Clínica (LIC) 21/2014 no entanto foi dirigido pela União Europeia (EU) um novo regulamento n.º 536/2014 que gere os ensaios clínicos (EC) de medicamentos para uso humano mas que carece ainda de aplicabilidades pelos estados membros. Os estudos envolvendo dispositivos médicos e estudo clínico de produtos cosméticos e de higiene corporal mantêm-se sob alçada da LIC 21/2014. <sup>(1),(2)</sup>

O panorama atual da investigação diferencia-se sobretudo entre duas vertentes: a investigação translacional e a investigação clínica, ambas relevantes para a investigação e desenvolvimento (I&D) em saúde e para a saúde. <sup>(2)</sup>

A **Investigação Translacional** consiste na aplicabilidade de novas descobertas científicas à prática clínica com o intuito de definir melhores abordagens dentro da comunidade médica. Deste modo promove uma íntima ligação e interoperabilidade entre descobertas científicas e a prestação de cuidados clínicos de excelência. Trata-se de um modelo construído tendo por base a estreita colaboração entre cientistas e clínicos, bem como a clara identificação das áreas onde o investimento efetuado poderá ter maior impacto.<sup>(3)</sup> Na última década tem ocorrido um

crescimento exponencial na produção de conhecimento científico oriundo das instituições académicas, centros de investigação e empresas. Em 2018, Portugal integra a Infraestrutura Europeia para Medicina Translacional (EATRIS), rede europeia de Investigação Clínica e de Medicina Translacional cuja particularidade assenta na clara transferência das descobertas científicas para as práticas e intervenções diárias.<sup>(4)</sup> Este facto revela uma total aposta na investigação translacional para a produção de conhecimento. Contudo, paradoxalmente, persiste um contínuo desfasamento entre a vasta informação científica recolhida constantemente e a possibilidade e viabilidade de transformação em novos produtos e tecnologias para a saúde. A Health Cluster Portugal desenvolveu o Projeto “Do It” que promove a perpetuação de parcerias entre empresas especializadas, unidade académicas de investigação e indústria clínica. Estas parcerias são estratégicas para a criação de valor em saúde. Face a esta realidade atual, têm-se multiplicado, um pouco por todo o mundo, impulsos da parte das organizações para a adoção de estratégias de modo a potenciar e valorizar os resultados das suas atividades de I&D e com isso melhorarem a sua competitividade num mercado cada vez mais abrangente e globalizado. <sup>(5),(6),(7)</sup>

A **investigação clínica (IC)** é uma parcela da investigação que remete para um amplo espectro de estudos relacionados com investigação em seres humanos nomeadamente:

- Estudos Clínicos – Investigação conduzida em indivíduos para melhor compreensão dos efeitos farmacológicos dos medicamentos, analisar diferentes intervenções terapêuticas e ensaios clínicos.
- Estudos comportamentais e epidemiológicos;
- Investigação dos serviços de saúde e resultados;

A importância da complementaridade entre investigação translacional e a IC é deveras notável pelo impacto que ambas representam na projeção de tecnologias de saúde e medicamentos. Em primeiro lugar, a compreensão dos mecanismos patológicos das doenças fica a cargo dos laboratórios ou dos centros de investigação. Em segundo lugar, após o seu desenvolvimento surge a necessidade de avaliação de eficácia e segurança por meio de ensaios pré-clínicos e posteriormente clínicos. Os estudos e EC são uma componente muito significativa da investigação clínica e fazem parte do processo de desenvolvimento clínico de tecnologias para a saúde. Maioritariamente os ensaios clínicos são uma parcela determinante para o processo de autorização de introdução no mercado para, mais tarde, ser possível aceder a novos medicamentos e dispositivos médicos. Todo este processo envolve um enorme financiamento e a indústria farmacêutica acaba por ser o principal estimulador no investimento em ensaios clínicos. Apesar do importante contributo da indústria é de realçar a necessidade de EC da iniciativa do investigador para benefício da IC e dos cuidados de saúde.<sup>(1)(6)(8)</sup>

As prioridades da IC regem-se por dois vetores segundo o relatório de 2019 da APIFARMA - a priorização do investimento e a criação de programas de atração para fixação de Portugal como referência para ensaios clínicos. Nesse seguimento serão abordados diversos fatores que afetam o crescimento da investigação em Portugal nomeadamente:

- Promoção de investigação da iniciativa do investigador;
- Valorização da IC pelas administrações hospitalares;
- Colaboração entre entidades para promoção de investigação;
- Investimento e Recursos para a Investigação.<sup>(9)</sup>

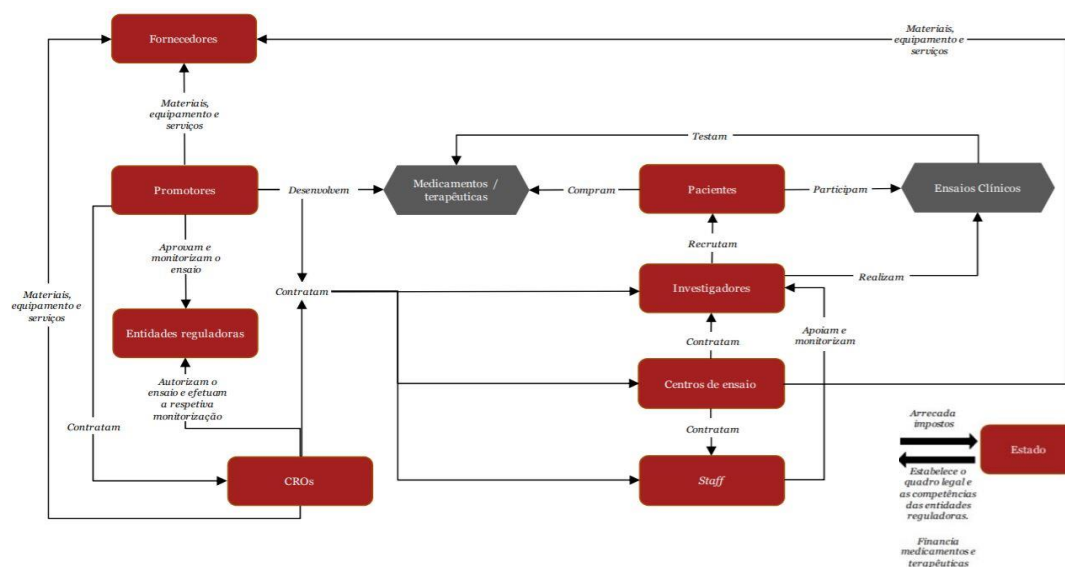
## Investigação Clínica e Ensaio: Estado de Arte

A IC é um sector científico e tecnológico que estimula a descoberta e inovação com impacto na saúde e na melhoria do bem-estar pessoal e social. O valor da investigação chega por meio de estudos, projetos, iniciativas e da literacia científica (artigos, relatórios e teses) pois permitem o acesso a novas tecnologias de saúde, novas alternativas terapêuticas, novos meios de diagnóstico, compreensão aprofundada dos processos patológicos e a promoção de uma medicina personalizada. Desta forma, ao longo dos anos, foi possível melhorar os indicadores de saúde tais como a diminuição da mortalidade, aumento da esperança média de vida e da qualidade de vida das populações. <sup>(10)(6)</sup>

A IC nos países desenvolvidos atingiu um nível de maturação porque ao impacto direto na saúde acresce a produção de riqueza através da criação de postos de trabalho, do aumento do Produto Interno Bruto (PIB) e da redução de custos em saúde.

A importância da IC manifesta-se sobretudo no processo de desenvolvimento e comercialização de novos medicamentos e dispositivos médicos. Nos dias de hoje, este processo é bastante demorado, cerca de 12 a 15 anos, pela vasta informação acerca do perfil farmacológico, de segurança e de estabilidade obrigatória recolher durante o desenvolvimento clínico. Os EC são predominantes para avaliar o balanço entre o risco e benefício dos medicamentos experimentais (ME) e dessa forma constituem o paradigma dominante no I&D de novos medicamentos. <sup>(9)(11)</sup>

Todo o planeamento e desenvolvimento de um EC está legislado por diretrizes bem definidas contudo estas foram aprimoradas entre o século XX e XXI. No entanto, enquadramentos regulamentares desfavoráveis e demasiado burocratizados foram fatores diretos para a indústria farmacêutica optar pela deslocalização dos ensaios para países menos desenvolvidos onde os princípios éticos são marginalizados e de modo a rentabilizar todo o investimento. Como consequência houve uma redução no número de ECs tanto a nível europeu inclusive em Portugal. Durante os anos 90 até aos finais do séc. XX, foram levantadas questões sobre determinados ensaios clínicos realizados em países em desenvolvimento originando uma série de revisões na Declaração de Helsinki e motivaram a instituição do “**International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use**” (ICH). Estas mudanças fortaleceram a consciencialização ética para investigação e possibilitaram um retorno da atratividade nos ensaios clínicos para os países desenvolvidos.<sup>(12)(13)</sup>



**Figura I-**Principais Stakeholders envolvidos nos ECs em Portugal. Adaptado da [9]

Em Portugal persiste um número reduzido de ECs comparativamente com o que se observa em países congéneres europeus como Bélgica e Holanda. O diferencial

deve-se ao extenso e burocratizado processo de autorização pelas Entidades Reguladoras (ER), pelas débeis infraestruturas para a IC nas unidades de saúde primárias e secundárias e a ausência de um organismo regulador que integre e promova a colaboração entre os vários intervenientes do setor. <sup>(9)</sup>

O processo de desenvolvimento de ECs em Portugal implica a participação e envolvimento de um conjunto diversificado de intervenientes: Promotores, *Clinical Research Organizations* (CRO), ER, Centro de Ensaios, Investigador e Participantes (Figura I).<sup>(1)</sup> Nesta fase apenas definir e caraterizar os diferentes intervenientes de acordo com as funções atribuídas, passo a mencionar:

- **Promotores**

O Promotor é a pessoa, singular ou coletiva, o instituto ou o organismo responsável pela conceção, realização, gestão ou financiamento de um estudo clínico.

- **CRO**

As CRO são empresas independentes que fornecem suporte aos promotores da indústria farmacêutica, de biotecnologia, entre outros, seja na fase pré-clínica ou clínica.

- **Entidades Reguladoras**

As entidades reguladoras em matéria de ensaios clínicos, de estudos clínicos com intervenção de dispositivos médicos ou de produtos cosméticos e de higiene corporal são o INFARMED, I.P. e a Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC).

- **Centros de Ensaios e *Staff* do estudo**

Centro de Estudos Clínicos refere-se à entidade que realiza o estudo clínico, dotada de meios materiais e humanos adequados, independentemente da sua inserção

num estabelecimento de saúde. O *staff* do estudo constituído pelos investigadores e ainda por outros profissionais (enfermeiros, farmacêuticos, técnicos laboratório, Coordenadores de Estudos (SC), entre outros) do Centro que, por força das suas funções e interesse, participam no estudo clínico.

- **Investigadores**

Investigador é uma pessoa que exerce profissão reconhecida em Portugal para o exercício da atividade de investigação, devido às habilitações científicas e à habilitação legal para a prestação de cuidados que a mesma exija, que se responsabiliza pela realização do estudo clínico no centro de estudo e, sendo caso disso, pela equipa de investigação que executa o estudo nesse centro.

- **Participantes de Estudos**

O participante é uma pessoa que participa voluntariamente e de livre-arbítrio num estudo clínico. A sua participação depende da autorização por via da assinatura do Consentimento Informado. <sup>(2)(14)(15)</sup>

A interação entre os diversos intervenientes, como visível na Figura I, começa pela abordagem inicial e investimento pelos Promotores. A sua contribuição reside no planeamento do projeto tendo em vista o desenvolvimento clínico de um medicamento experimental. Os promotores são responsáveis por gerir os diferentes estudos no âmbito do desenvolvimento clínico do ME ou contratam CRO para garantir a sua gestão. Posteriormente são selecionados os Investigadores e Centros de Ensaio enquanto, simultaneamente se procede junto das ER à obtenção das devidas autorizações. Mal esteja tudo reunido, os Centros de Ensaio encontram-se ativos para iniciar o recrutamento de participantes. <sup>(15)</sup>

Por via dos diversos intervenientes, ao longo dos anos tornou-se indispensável garantir estratégias dinamizadoras, eficientes e adaptáveis à necessidade atual de modo a aumentar a atratividade e de Portugal para a realização de ECs.<sup>(14)(16)</sup>

## Conjuntura Atual da Investigação Clínica Em Portugal

O setor macroeconómico da inovação e investigação científica, maioritariamente através dos ECs, representa uma fonte de financiamento para a economia nacional pelo retorno fiscal gerado e pela poupança na despesa pública do Serviço Nacional de Saúde (SNS). Mas, acima de tudo, este setor motiva um impacto positivo para a saúde pelo valor científico produzido. Nos últimos anos procurou desenvolver-se estratégias para o crescimento da inovação científica em Portugal, já que no Plano Nacional de Saúde (PNS) de 2015-2020, alicerçado no *EU Health Programme* 2014-2020, refere inequivocamente a importância da adoção de sinergias para projetos de investigação desenvolvidos por exemplo no âmbito do Programa-Quadro de Investigação e Inovação - Horizonte 2020.<sup>(9)(17)</sup>



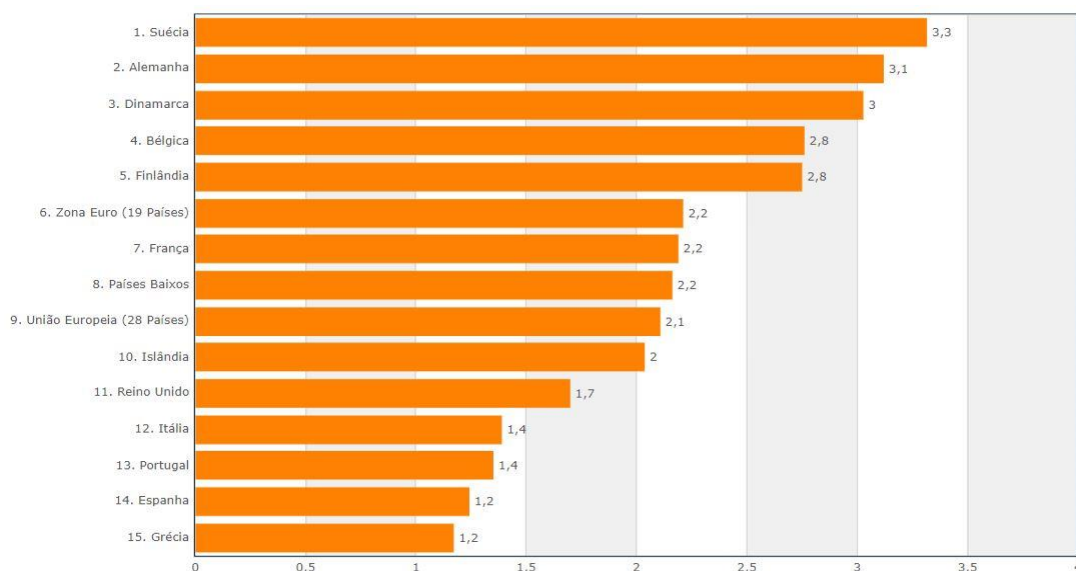
**Figura II-** Despesa em I&D em Portugal - publicado pela Direcção-Geral de Estatísticas da Educação e Ciência (DGEEC). Adaptado de [18]

A importância deste setor na sociedade e na saúde é reconhecido continuamente e portanto é visível um crescimento gradual no investimento tendo-se destacado a



partir de 2005 (Figura II). No Orçamento de Estado para 2020, o Governo prevê uma estimativa de 2,84 mil milhões de euros para as áreas de Ciência, Tecnologia e Ensino Superior, um crescimento de 11,9% em comparação com o valor definido no OE de 2019. <sup>(18)</sup>

Desde de 2016, foi preciso restabelecer o investimento no setor da investigação e inovação em Portugal contrariando dessa forma o declive negativo que advinha desde 2009. O retorno do investimento em investigação em Portugal visa contribuir para a produção de mais conhecimento e para a empregabilidade em ciência, tecnologia e investigação. <sup>(19)(20)</sup>



**Figura III-** Despesas em atividades de I&D em 2018 (% do PIB). Adaptado de [21]

Em 2018 verificou-se uma ligeira melhoria comparativamente aos anos anteriores com cerca de 1,36% do PIB em despesa total para I&D. Estes valores persistem inferiores comparativamente à média da Zona Euro e da União Europeia (Figura III). Na área da IC, o essencial para o futuro é definir medidas impulsionadoras para que Portugal atinja o patamar de referência na realização de ECs e projetos europeus e internacionais já que, no que concerne a recursos humanos, Portugal

conta com excelentes profissionais e centros de investigação com reconhecimento mundial. <sup>(21)</sup>

Atualmente persistem barreiras para o pleno cumprimento das metas delineadas para o desenvolvimento do setor dos EC e IC em Portugal (Tabela I). Para compreender os requisitos dos Promotores e das CRO foram questionados 485 profissionais da indústria farmacêutica em 34 países. No âmbito desse estudo determinou-se que os custos de realização dos ensaios clínicos e os incentivos fiscais são aspetos menos destacados na escolha de um centro de ensaio num determinado país. No estudo destacam a importância na aposta em infraestruturas e recursos especializados e pela experiência positiva e estudos anteriores entre os promotores e os Centros de Ensaio. Os conselhos de administração devem ser mais robustos na disponibilização de recursos humanos e físicos e na valorização de atividades de investigação clínica nas instituições sem prejudicar a sustentabilidade dos serviços primários de saúde.<sup>(11)</sup>

**Tabela I-** As Principais Barreiras e Constrangimentos para a evolução dos ECs nas diferentes dimensões da sociedade. Adaptado de [9]

<b>Política e Estratégia</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Importância estratégica da IC;</li><li>• Estratégia de promoção da IC em Portugal;</li><li>• Literacia da população em IC;</li><li>• Complexidade dos processos envolvendo ECs;</li><li>• Valorização da IC pelas administrações hospitalares;</li></ul>
<b>Organização e Estruturas</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Autonomia para contratação de recursos humanos e gestão financeira;</li><li>• Estruturas de suporte para a investigação;</li><li>• Cooperação entre diferentes Stakeholders;</li></ul>
<b>Incentivos /Formação /Carreira</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Incentivos e recursos de carreira para os investigadores;</li><li>• Equipas de investigação profissionalizadas;</li></ul>

## **Tecnologias de Informação**

- Potencial do RNEC;
- Diferentes sistemas de informação dentro das unidades de saúde;
- Sistema que permita identificação e doentes de ECs;

Entretanto serão discutidos seis tópicos envolvendo o setor da IC, todos eles focos de impacto significativo no que ao desenvolvimento de ensaios e estudos clínicos em Portugal diz respeito.

### **– Passividade dos Conselhos de Administração dos Centros Hospitalares;**

Apesar de uma constante reforma da investigação clínica nas unidades de saúde portuguesas, os desenvolvimentos estruturais têm sido limitados. Tal como comunicado pelo Presidente da Associação de Administradores Hospitalares, André Lourenço, é essencial desenvolver uma Agenda Nacional para o Desenvolvimento da Investigação Clínica no SNS, ao qual devemos juntar a priorização da IC pela gestão de topo e intermédias das instituições. Desta forma, é crucial uma estratégia direcionada para a investigação dentro das unidades de saúde indo ao encontro também das expectativas dos profissionais de saúde e dos utentes. <sup>(22)</sup>

Em 2016, o Centro Hospitalar do Entre Douro e Vouga (CHEDV) criou um Centro de Estudo Clínicos pois verificou cada vez mais um reconhecimento da investigação como parte integrante da atividade hospitalar. O administrador, Dr. Miguel Paiva, destacou tratar-se de um agente de melhoria da qualidade dos cuidados prestados e do ensino pré e pós-graduado pela possibilidade de proporcionar o acesso a terapias inovadoras com elevados padrões de qualidade. Esta alteração de paradigma é representativa da priorização da IC mas muitas das

vezes, apesar dos contratos-programa determinarem a execução de atividades relativas à IC, persiste um subinvestimento interno das instituições no setor da investigação. Este facto advém pois das instituições hospitalares não disporem de incentivos que as levem a fomentar atividades de investigação, o que resulta na sua desvalorização.<sup>(23)(24)</sup>

Desde de 2017, tem-se desenvolvido o Programa Avançado para a Liderança e Administração da Investigação em Saúde (PALAIS), programa que se destina a administradores hospitalares e gestores de serviços de saúde que exerçam funções nas áreas de investigação e desenvolvimento científico ou para aqueles com interesse no desenvolvimento futuro destas funções. Este programa desenvolvido entre a Faculdade de Ciências Médicas da NOVA Medical School, a Associação Portuguesa de Administradores Hospitalares (APAH) e a APIFARMA de modo a capacitar os administradores hospitalares para a tomada de decisão e gestão das infraestruturas de investigação nas Unidades de Prestação de Cuidados de Saúde Nacionais. Esta iniciativa surge da determinação das várias instituições e dos vários administradores para o desenvolvimento eficiente e eficaz de investigação nas várias unidades hospitalares.<sup>(9)(25)</sup>

Para o bom funcionamento em IC é fundamental uma estrutura articulada e organizada com processos bem definidos e recursos especializados. Os esforços dos centros hospitalares em garantir equipas multidisciplinares e profissionalizadas no setor da investigação é evidente, como é possível constatar no caso do CHEDV. No entanto, muitas das vezes, esses esforços têm esbarrado nas limitações impostas pelo Ministério das Finanças pela complexidade associada com a política de contratação no setor público. Contrariamente, nas instituições privadas e

público-privadas, este obstáculo é menos limitativo o que agiliza a criação de unidades orgânicas especializadas em IC e a sua operacionalização.<sup>(9)(26)</sup>

A clara aposta em centros de estudos clínicos e a estreita colaboração entre as diferentes instituições da área da saúde, do ensino e da ciência para a implementação de iniciativas formativas como programa PALAIS e o Mestrado em Gestão de Investigação Clínica (MEGIC), são sinais de mudança no panorama da IC em Portugal.<sup>(9)(25)</sup>

#### **– Medidas Políticas e Organizacionais direcionadas para IC**

O crescimento da IC depende da organização e gestão por parte das unidades hospitalares pois, quanto mais estruturada e eficiente for a instituição, mais capaz esta será de desenvolver estudos clínicos. Acima de tudo, a investigação deve ser encarada como um investimento no processo assistencial dos pacientes logo cada instituição hospitalar deve ter um Centro de Investigação Clínica ao serviço das suas equipas profissionais.<sup>(11)(27)(26)</sup> Obter consensos e juntar influências internas é determinante para a cultura de investigação prosperar todavia existem desafios na gestão e liderança pelas múltiplas hierarquias existentes dentro das instituições. Desta forma era imperativo uma reformulação do serviço de saúde português e o passo foi profissionalizar a gestão dos Hospitais, pois muita da falta de recursos nas instituições deve-se à constante dívida acumulada e às dificuldades de controlar a despesa em saúde. A principal finalidade da gestão de topo seria conseguir otimizar recursos, fazer mais com menos, motivar equipas e simultaneamente fazer cumprir os objetivos da organização. <sup>(28)</sup>

O SNS nos anos 90 projetou-se para uma doutrina privada com a projeção das Leis de Bases da Saúde e do Estatuto do SNS. Neste seguimento e de acordo com a

Lei de Bases da Saúde, em 1990, perpetuava um cenário que abrangeria privados na rede nacional de prestação de cuidados de saúde para além de que previa a possibilidade de ceder a gestão dos hospitais e centros de saúde do SNS a outras entidades nomeadamente privadas. Até 2002 surgiram certas experiências de gestão empresarial em Portugal, como o caso do Hospital Fernando da Fonseca, em 1995 e do Hospital São Sebastião, em 1998. Em 2002, o Governo mantinha a filosofia de reforço do setor privado e da gestão empresarial pelo que o Decreto-Lei 27/2002 prevê a criação de unidades de saúde com a natureza de sociedades anónimas de capitais públicos. Nesta fase iniciou-se uma transformação do SNS com a conversão de 35 hospitais públicos em hospitais SA e, posteriormente, a sua alteração em hospitais EPE, com generalização ao restante SNS (Serviços Públicos Administrativos e Centros Hospitalares). As Entidade Público Empresariais (EPE) incorporam processos e práticas de gestão empresariais nas instituições de domínio público.<sup>(29)(30)(31)</sup>

O decreto-lei n.º 18/2017 surgiu para firmar as diretivas estatutárias das entidades da rede nacional de serviços de saúde com reforço para a organização, capacitação e eficiência dos cuidados de saúde.<sup>(28)</sup> O competente exercício da governação clínica, tal como indiciado pelo decreto-lei 18/2017, permite um crescimento do ensino, formação e investigação com recurso a estruturas como os Centros de Responsabilidade Integrada (CRI) com descentralização de competências. A celebração entre os diretores do CRI e o conselho de administração de contratos-programa permite, a longo prazo, a avaliação de métricas consoante o plano de atividades anual do CRI, o projeto de orçamento-programa anual, o plano de investimentos e o plano de formação e investigação.<sup>(28)(32)</sup> Os estatutos mencionam também a criação de os Centros Académicos Clínicos (CAC), estruturas que

integrem a atividade assistencial, o ensino e a investigação, pelas entidades do serviço de saúde. Estas estruturas funcionam sob a forma de consórcios ou associações entre instituições de ensino superior e de investigação, públicas ou privadas. <sup>(28)(33)</sup>

Desde sempre as unidades hospitalares procuraram desenvolver sinergias entre diferentes componentes – assistencial, educação e investigação médica - como suporte científico a diversos serviços de saúde, de acordo com o modelo do Reino Unido de centros médicos clínicos universitários. <sup>(6)(34)</sup>

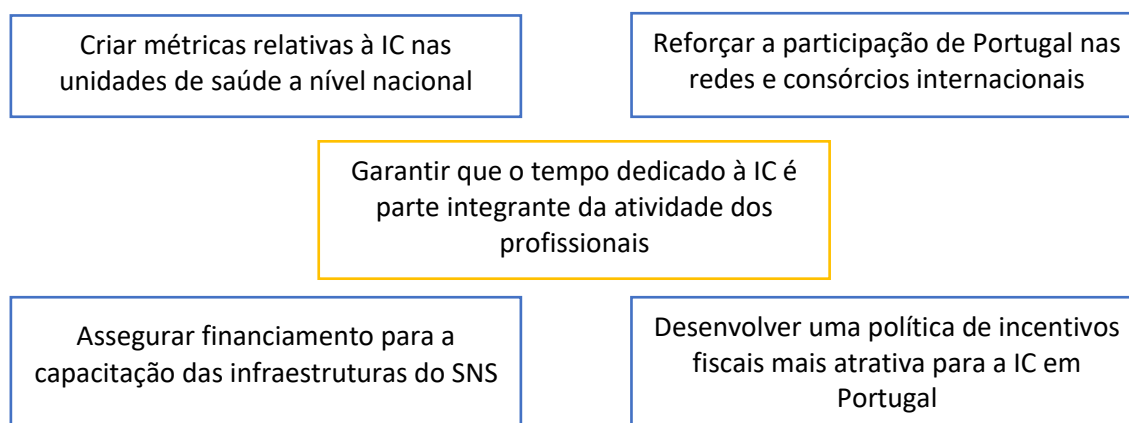
Em Portugal foram criados, entre 2009 e 2017, oito centros académicos clínicos, entre os quais:

- **Centro Académico de Medicina de Lisboa;**
- **Centro Clínico Académico — Braga;**
- **Centro Médico Universitário de Lisboa;**
- **Centro Académico Clínico ICBAS – CHP;**
- **Centro Universitário de Medicina FMUP – CHSJ;**
- **Centro Académico Clínico de Coimbra CHUC – UC;**
- **Centro Académico de Investigação e Formação Biomédica do Algarve;**
- **Centro Académico Clínico das Beiras;**<sup>(34)</sup>

Durante o I Congresso de Investigação em Medicina das Escolas Médicas Portuguesas em 2017, o Presidente da República Professor Doutor Marcelo Rebelo de Sousa e a Coordenadora do Conselho de Escolas Médicas, Dr.<sup>a</sup> Maria Amélia Ferreira, destacavam o benefício e importância dos CAC. Ambos consideram ser um projeto consolidado para a investigação e para a doutrina da medicina, pois em

bom rigor não há serviços de Medicina de excelência sem o suporte da investigação e vice-versa.<sup>(35)(33)</sup>

A preservação de sinergias entre instituições da área da investigação, ensino e



**Figura IV-** Medidas políticas, organizacionais e financeiras com a criação de AICIB.

prática médica refletia e reflete uma política de esforços para melhorar o setor da saúde e promover a I&D, sobretudo a investigação clínica, através da criação de condições para o seu desenvolvimento. Nesse sentido, em 2016, foi aprovada a criação do Conselho Nacional dos Centros Académicos com o objetivo de estimular o desenvolvimento coordenado das atividades dos Centros Académicos Clínicos e criar um clima de proximidade entre os Centros Académicos Clínicos, as escolas de saúde e de tecnologias da saúde e as unidades prestadoras de cuidados de saúde.<sup>(33)(34)</sup> Posteriormente pelo decreto-lei 61/2018 ficou estabelecido o regime para criação, organização e operacionalização do CAC com informação acerca dos princípios gerais de funcionamento do centro, órgãos diretivos e as suas competências.

Apesar da crescente ambição para promoção da investigação clínica nos hospitais portugueses, surgem ainda bastantes limitações quanto à aplicabilidade e efetividade de medidas estruturais e organizacionais. Atualmente é crucial o



desenvolvimento estratégico de uma Agenda Nacional para o Desenvolvimento da Investigação Clínica tendo em conta as expectativas dos profissionais de saúde e dos utentes. <sup>(9)(22)</sup> No início de 2018, numa perspetiva de avanço estratégico para a I&D, o Governo apostou na criação da Agência de Investigação Clínica e Inovação Biomédica (AICIB) que, entre outros propósitos, foi idealizada para conceder apoio, financiamento e promoção da IC, inclusivamente da iniciativa académica. O impacto destas iniciativas sinérgicas em Portugal garante o crescimento gradual no setor da investigação e da saúde com a finalidade de definir estratégias políticas, organizacionais e financeiras para melhorar a investigação, aumentar a atração e acautelar os interesses do estado, das instituições e dos utentes (Figura IV).<sup>(9)(36)</sup>

Desde 2018 têm surgido determinadas medidas para o fortalecimento, incentivo e simplificação da Investigação nomeadamente o programa “Simplex+ 2018” e “Mais Ciência, menos Burocracia”. Estas propostas pretendem desburocratizar os procedimentos administrativos associados com a I&D nomeadamente processos de candidatura a bolsas de financiamento e a obtenção de autorizações de forma a reduzir tempos de aprovações. <sup>(37)</sup>

Em 2019, após as orientações divulgadas pela Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE) pela avaliação dos sistemas de ensino superior, ciência, tecnologia e inovação portugueses foi aprovado Decreto-Lei n.º 63/2019 denominado também Lei da Ciência. Esta lei estabelece um regime centrado na estimulação do investimento privado em investigação, na promoção da empregabilidade científica, no incentivo para cooperação científica e tecnológica nacional e internacional e esclarece o papel do Estado nos domínios da avaliação e financiamento do sistema científico e tecnológico nacional. Da mesma forma, as

recomendações da OCDE originaram muitas outras reformas para a I&D em Portugal tais como, o reforço do apoio aos CAC (Decreto-Lei n.º 61/2018, de 3 de Agosto), a criação da AICIB (Resolução do Conselho de Ministros n.º 27/2018) e a definição de orientações estratégicas para a inovação tecnológica e empresarial no período entre 2018-2030 com foco no emprego qualificado e no reforço do investimento externo para a I&D (Resolução do Conselho de Ministros n.º 25/2018).<sup>(27)(38)(39)</sup>

*O importante nesta fase é continuar a promover a inovação e a investigação, capitalizar os recursos financeiros e humanos para a saúde, ensino, ciência e tecnologia. Winston Churchill afirmava que “**Sucesso não é o final, falhar não é fatal: é a coragem de continuar que conta**”.* Esta declaração remete para a obrigatoriedade por parte das instituições e do Governo para um contínuo desenvolvimento em I&D inclusive em investigação clínica, caso contrário o investimento efetuado até então pode ser encarado como desperdício e aumentamos a discrepância para os restantes países da União Europeia.

#### – **Colaboração e Comunicação Interinstitucional**

A investigação nasce da curiosidade do ser humano em conhecer e controlar o ambiente que o rodeia. O conhecimento científico é dinâmico e o que é verdade hoje, amanhã poderá ser considerado uma falácia. A ciência deve ser abrangente, cumulativa e aberta total para promover verdadeiramente o crescimento do conhecimento.<sup>(38)</sup>

Uma cultura de cooperação institucional não só favorece a prática de IC como também favorece a comunidade científica e a sociedade civil. Este espírito cooperativo exige a incentivo na formação de colaborações institucionais e a

promoção de uma comunicação ativa entre os vários *stakeholders* da IC. Em primeiro lugar, sinergias entre instituições científicas e académicas devem ser fomentadas pois torna-as competentes e qualificadas para participar em programas e captar financiamento externo. Em segundo lugar, uma comunicação ativa entre os principais *stakeholders* da IC e entidades governamentais vigentes para o desenvolvimento de medidas estratégicas para a estimulação da IC.

Na sua generalidade, os consórcios são formados por agrupamento de instituições que reúne uma estrutura sólida com competências, recursos tecnológicos, humanos e físicos essenciais para o desenvolvimento de projetos de investigação. Em Portugal, o Instituto de Investigação e Inovação em Saúde (**i3S**) e a **Discoveries CTR** são dois modelos de consórcios formados a nível nacional e internacional, respetivamente. O sucesso destas iniciativas são um marco positivo para a investigação translacional e clínica e refletem a importância da sua existência na criação valor científico significativo. Mesmo as entidades privadas do setor da saúde acompanham a tendência para a formação de parcerias institucionais como é o caso da parceria entre a CUF S.A. e a AIBILI. O comunicado oficial destaca que esta parceria é fundamental não só para o desenvolvimento da investigação clínica mas porque reforça as competências de ambas as instituições para a concretização de projetos futuros. <sup>(27)(40)</sup>



**Figura V-** Fórum de conhecimento para a IC instituído pela AICIB para cooperação interinstitucional. Adaptado de [9]

A criação de colaborações internacionais é hoje um foco prioritário para a inovação na saúde e investigação. Para a prossecução da internacionalização é necessário estimular a integração de instituições nacionais em redes internacionais, incentivar a participação portuguesa em organizações e redes europeias e internacionais. Através do aumento das parcerias nacionais e internacionais estão instituídas novas formas para a partilha de conhecimento científico com implicações positivas na referenciação de instituições e investigadores para integrarem projetos de investigação inovadores.<sup>(20)(38)</sup>

Como referido anteriormente, o conhecimento científico segue um processo cumulativo e aberto portanto, em resposta à falta de cooperação entre instituições e carência de sistemas uniformizados, devem ser estimuladas medidas para promover a interoperabilidade entre instituições do setor da saúde e ciência. No setor da saúde e da IC não só os sistemas devem ser interoperáveis, como todos os *stakeholders* devem ser escutados. Christine Pierre, cofundadora da *Society for*

*Clinical Research Sites*, afirma que os centros, apesar da sua importância nos EC, têm sido um parceiro silencioso por muito tempo todavia, tal deve ser modificado. Os Centros de Ensaio devem ser um parceiro ativo para a compreensão dos desafios e oportunidades em IC e, consequentemente na definição de estratégias e iniciativas para o seu crescimento.<sup>(41)</sup>

Dessa forma, a AICIB pretende assegurar um espírito de comunicação e cooperação entre os vários *stakeholders* para a discussão de medidas e planos para a investigação em Portugal. A AICIB defende o estabelecimento de um fórum composto por Associações de Doentes, Promotores, Academia, Entidades Reguladoras, Administrações Hospitalares e Profissionais de Saúde. Este fórum seria um conselho consultivo para sensibilizar e conferir suporte à AICIB quanto ao que os stakeholders consideram ser os focos de ação prioritário para a promoção da investigação clínica (Figura V). <sup>(9)(36)(39)</sup>

– **Carência de suporte a Projetos da Iniciativa do Investigador (PIMs);**

O investimento em IC é preferencialmente da responsabilidade da indústria farmacêutica pela preponderância na realização de ensaios clínicos e, no período de 2008 a 2016, contabilizou-se um número reduzido de ECs realizados. Apesar de sinais de retoma e superação dos valores atingidos previamente em 2006, a



**Figura VI-** Tipo de Promotores alocados aos Ensaios Clínicos em Portugal. Adaptado de [32]

média de estudos promovidos pela Indústria Farmacêutica e pelas Instituições Académicas não sofreu nenhuma inclinação positiva (Fig.VI). <sup>(9)(42)</sup>

Os Projetos de Investigação Médica (PIM) não são exclusivamente ensaios clínicos, mas refletem diferentes géneros de estudos de iniciativa do investigador. Estes projetos representam uma face particular da investigação fundamental pelo contacto direto com os utentes e têm o intuito de caracterizar e diferenciar patologias, compreender os mecanismos fisiológicos, definir novas alternativas de diagnóstico e tratamento, entre outros. Os PIM normalmente surgem no seio de centros de investigação académicos ou centros de ensaio por iniciativa de profissionais de saúde (médicos, enfermeiros e técnicos). Em diversas ocasiões, estudantes recorrem às instituições mencionadas anteriormente para a elaboração teses de mestrado e doutoramento. Contrariamente às sociedades comerciais para a investigação, os investigadores muitas das vezes não têm uma plataforma, investimento e disponibilidade para a realização de um PIM. Devido à complexidade e burocratização da IC, a realização de um estudo clínico, embora dependa da receptividade dos profissionais de saúde, rege-se acima de tudo pela colaboração de profissionais com experiência e formação profissional distinta. <sup>(43)</sup>

A baixa número de PIM deve-se ao facto da definição de médico-investigador ter entrado em declínio devido a vários fatores:

- A exigência do cumprimento de metas assistenciais pelos diretores de serviço limitam a disponibilidade para a investigação e os clínicos acabam a desenvolver esta atividade em regime *part-time* e fora do horário laboral.
- Os programas de formação para a especialidade estão condicionados, pois não é dado o necessário relevo ao treino científico.

- Ausência de carreiras na investigação e fraca compensação. Apesar da valorização curricular no acesso a determinadas posições (diretor de serviço, gestor de CRI, entre outras), o efeito é contraproducente e leva ao desincentivo para integrar essas posições.
- Falta de unidades de suporte à investigação, especialmente quando aplicados a ensaios clínicos.<sup>(6)</sup>

De forma a permitir a alocação de tempo adequado à realização de atividades de investigação pelos clínicos houve a aprovação do decreto-lei n.º 208/2015 de 24 de Setembro. Estariam assim definidas condições para que os médicos integrados em carreiras médicas nos estabelecimentos e serviços do SNS, selecionados pelo Programa Integrado de Promoção da Excelência em Investigação Médica, realizem mais atividades de IC. O propósito deste decreto é também criar mecanismos e medidas de incentivo para as instituições que despertem uma maior produção científica. Esses programas podem ser de diferentes índoles: Programa de Doutoramento em Investigação Clínica e o Programa Investigador Médico. As atividades de investigação clínica no âmbito dos referidos programas, circunscrevem 75 % do período normal de trabalho semanal do médico à investigação, sem prejuízo do termos do contrato de trabalho. Simultaneamente, um subsídio mensal de 75% do valor de remuneração base é atribuído pela FCT à instituição do SNS à qual o médico está vinculado. Apesar das medidas procurarem promover a receptividade para as atividades de IC, a realidade é que no contexto diário dos serviços assistenciais nos centros hospitalares não se verifica a sua aplicabilidade, nem o seu efeito devido ao facto das unidades de saúde estarem direccionadas para um modelo meramente assistencialista. <sup>(44)</sup>

### – Recursos Financeiros aplicados à I&D

A ciência e investigação vivem constantemente com um investimento frágil e acentua-se a necessidade de identificar mais formas de aquisição de fundos, garantir uma estrutura capaz de uma gestão sólida das verbas públicas direcionadas para a ciência, inovação e investigação e promover o investimento externo no setor da I&D. O aumento do financiamento para as agências do Estado (**ANI** e **FCT**) fortalece o sistema científico e tecnológico nacional e inerentemente faz desenvolver o setor da ciência e I&D. Estas agências são responsáveis pela atribuição verbas para os diversos projetos de investigação através de uma política de contratações por bolsas e contratos de trabalho a prazo.

Atualmente, a atribuição de bolsas persiste como principal via de financiamento público, o que até ao momento tem permitido a dedicação exclusiva pelos investigadores à investigação. Contudo persiste a carência de medidas que combatam a precariedade dos empregos científicos, algo que nem o Programa Extraordinário de Regularização de Vínculos Precários na Administração Pública (PREVPAP), nem o Programa de Estímulo ao Emprego Científico têm conseguido dar resposta até ao momento.<sup>(6) (20) (27)</sup>

Ao mesmo tempo, as agências financiadoras devem efetuar uma atribuição eficiente de verbas, promover o aumento do número de concursos e possibilitar o adiantamento de verbas previstas para o desenvolvimento de projetos. Para além do investimento direto no sistema da ciência e tecnológico, é imprescindível uma expansão do regime de incentivos de modo a estimular projetos na área da saúde e da IC, ressaltando por exemplo a necessidade de redução de taxas em particular para os investigadores-médicos.



### – Importância de métricas para a IC

A IC em Portugal apresenta dificuldades relacionadas com métricas pouco competitivas. Um aspeto constantemente evidenciado envolve os longos períodos para aprovação das ER nacionais comparativamente a outros países europeus. A projeção da IC depende que as entidades governativas aprovem diretivas legislativas que assegurem tempos de aprovação inferiores, uma maior autonomia financeira e de gestão pelos centros de investigação (hospitalares e académicos) e a criação consequente avaliação de métricas para a IC a cumprir pelos centros.

A **Portaria 330/2017** define um modelo de organização das unidades de saúde por Centros de Responsabilidade Integrada (CRI). A organização interna com recursos à segmentação em estruturas com autonomia de gestão técnico-científica e financeira. Este novo modelo de organização dos centros, já instaurada por algumas instituições hospitalares públicas, tem o propósito de promover modalidades de gestão autónomas, descentralizadas e participativas. Cada CRI deve ter autonomia funcional, organizativa e de gestão para poderem ser avaliadas e responsabilizadas pelo respetivo Conselho de Administração com quem contratualizam, anualmente, o seu contrato-programa e sobre o qual lhe prestam contas. A unidade de investigação em cada centro deve funcionar como um CRI especificamente aplicado à coordenação e implementação de estudos. Esta estrutura teria autonomia financeira e ao nível da gestão, pelo que estariam definidas métricas internas (consoante o plano delineado para o corrente ano) a cumprir pelo CRI. A nível nacional, o problema de falta de competitividade reside na inexistência de regulamentação e legislação que estabeleça critérios básicos para proceder a uma avaliação das unidades quanto à valorização da IC pelas mesmas.<sup>(32) (26)</sup>

Um estudo realizado em 2016 no âmbito da gestão de infraestruturas dos centros de ensaio recorreu a uma metodologia em que reúne um grupo de peritos com competências e experiência profissional distintas. O objetivo era debaterem sobre determinados pontos-chave para a investigação nomeadamente sobre a gestão interna dos centros. Nessa análise reconheceram a importância de definir indicadores que refletissem a capacitação dos centros e permitissem a sua continua avaliação. Os indicadores identificados foram os seguintes: número de ensaios clínicos, número de ensaios de iniciativa de investigador, taxa de recrutamento, rácio de doentes em ensaios clínicos, número e o género de ações de formativas, taxa de reinvestimento para investigação, entre outros.<sup>(11)</sup>

O reconhecimento destas métricas, tendo em conta a disparidade da investigação entre centros, proporciona o aumento de medidas estratégicas para assegurar uma maior equidade e uniformização dos processos alocados à IC. Apenas através do estabelecimento de métricas, as administrações hospitalares irão crescer na organização e processos aplicados à investigação. Só assim poderemos começar a estimular a competitividade nacional e internacional com desfecho na projeção da investigação clínica efetuada em Portugal.<sup>(11)</sup>

Para finalizar este tópico vislumbra-se um futuro centrado na capitalização do valor científico desde que existam diretrizes diretas e verbas para potenciar a I&D nas instituições de saúde e investigação. O investimento público deve continuar a crescer com o apoio da AICIB, pela mobilização de fundos estatais e comunitários, de forma sustentável e transparente para programas específicos da agenda de investigação delineada. O investimento privado deve continuar a ser fomentado pelo crescimento da capacidade competitiva de Portugal uma vez que, em 2016,

entre as principais empresas que investiram em I&D, as empresas da indústria farmacêutica estão bem destacadas pelo investimento efetuado nos ECs. <sup>(9)(34)(39)</sup>

#### – **Capital Humano Diversificado e Qualificado**

A complexa natureza da IC, por várias vezes referida nos tópicos anteriores, especificamente na área dos ensaios clínicos requer competências particulares em diferentes âmbitos para a condução de estudos, nomeadamente ao nível da vertente regulamentar, financeira e de gestão.

Uma estrutura estratificada com competências abrangentes é um fator crítico para o sucesso na implementação e coordenação de estudos. Este género de especificidade, por meio de um espírito de sinergias, não permite apenas que os profissionais se desenvolvam e profissionalizem em diferentes áreas, mas contribui para um ambiente de responsabilização onde possam ser estabelecidos pontos de contacto e fluxos de comunicação identificáveis (tanto internos como externos). Os EC devem a sua singularidade pelos distintos processos que lhe estão subjacentes. A gestão financeira de um estudo é um exemplo de um processo contínuo que acompanha todo o ciclo de vida do estudo, pelo que é necessário elementos alocados a esta atividade. O processo envolve desenvolvimento de um plano orçamental a partir da análise de cobertura (balanço entre os custos cobertos pelo promotor e quais terão que ser suportados por entidade seguradora ou participante) e análise de custos (mecanismos de compensação monetária pelo tempo e esforço destinados ao estudo) para que todos os custos estejam assegurados. <sup>(6)(45)</sup>

Perante todas as atividades envolvendo os EC, a garantia de qualidade e integridade dos estudos depende de fluxos uniformizados. Os Centros de Ensaio estão responsabilizados por estimular a criação de normas e procedimentos

padronizados (*Standard Operations Procedures* (SOP)) que traduzam os diversos processos de coordenação e gestão de estudos clínicos. Os SOPs são documentos, sustentados nas *guidelines* das Boas Práticas Clínicas (BPC), que garantem a consistência, reduzem a ambiguidade na execução de tarefas e processos.<sup>(45)(46)</sup>

De salientar a importância de equipas multidisciplinares e de procedimentos padronizados para a concretização com sucesso dos estudos clínicos e ECs, sempre ao encontro dos interesses dos participantes, do promotor e das suas métricas valorizadas ambos. <sup>(47)(20)</sup>

## **Síntese Final**

Em suma, no decorrer de toda esta análise à conjuntura atual em Portugal verificou-se que, desde 2013, foram aprovadas e estabelecidas recomendações e medidas intensificadoras para o investimento e o aumento do valor da investigação translacional e clínica. Contudo persistem certas barreiras a ultrapassar, tais como:

- Falta de valorização do capital humano dos ECs.
- Baixos incentivos fiscais e elevados tempos de aprovação nacionais.
- Reduzidas estruturas e recursos do SNS alocados aos ECs.
- Escassez de colaboração internacional.

Apesar das barreiras, os avanços são notáveis ao nível da inovação da investigação translacional com centros de referência internacional, oferta formativa especializada, mudanças estruturais dos centros e revisão do paradigma da investigação em Portugal com a aprovação para a criação da Agência de Investigação Clínica e Inovação Biomédica. Desde de 2012 denotou-se portanto uma recuperação gradual positiva da IC, inclusivé dos ECs, mas deve garantir-se um diálogo permanente entre reguladores, financiadores, grupos de doentes (*“patient advocates”*) e investigadores, a fim de promover mais ECs e uma maior competitividade com restantes países europeus.

Quanto aos decisores e à tutela, o benefício para a economia e para a saúde que advém da ciência e investigação é de conhecimento geral e portanto permanece a necessidade de não só monitorizar medidas implementadas mas, continuamente, planear os próximos passos para o desenvolvimento da investigação e dos EC em Portugal. Em todo o caso, qualquer ação favorecerá do apropriado planeamento e avaliação do impacto para os seus intervenientes.

## Parte 2 - Estágio MEGIC

### Instituição de Acolhimento

A CUF Academic Research Medical Center é a empresa responsável pela formação, ensino e investigação de todas as unidades do grupo José de Mello Saúde e outras entidades externas que a ela recorram.

O Grupo José de Mello Saúde dispõe de um Núcleo de Investigação e Desenvolvimento através de uma política pró-ativa de incentivo ao crescimento da investigação clínica. Esta visão iniciou em 2012 aquando da fundação do Centro Clínico Académico (2CABraga), uma parceria sem fins lucrativos entre o Hospital CUF, Hospital de Braga, *Eurotrials* e a Universidade do Minho.

A CUF Academic Research Medical Center foi constituída em 2014 com a seguinte visão:



“Reforçar a qualidade dos cuidados prestados e o posicionamento enquanto centro de referência nacional e internacional na formação, ensino e investigação em saúde.”

Os principais objetivos da instituição são: dinamizar a prática de investigação nas Unidades CUF, valorizar conhecimento, estimular a relação com parceiros de referência e simultaneamente desenvolver recursos humanos qualificados.

A CUF é hoje uma referência no setor da saúde, desenvolvendo a sua atividade em sinergia com os principais *stakeholders* nacionais e internacionais, tais como instituições universitárias. Esta relação contribui para uma permanente partilha e atualização de conhecimento, com vista à inovação junto da comunidade de profissionais de saúde e comunidade científica.

## Plano de Estágio Curricular no âmbito do MEGIC 2019/2020

O Estágio Curricular foi realizado na CUF Academic Research Medical Center (Academia CUF) especificamente na unidade de Coordenação de Estudos Clínicos. A unidade servia de suporte à IC para as unidades de saúde CUF da região de Lisboa mais concretamente nos Hospitais CUF Descobertas e Hospital Infante Santo. O Plano de Estágio estabelecido entre a Academia CUF e o estagiário contempla a duração, o coorientador responsável e o conjunto de atividades a concretizar.

### **Duração:**

O estágio tinha início previsto para Setembro de 2019 e término em Julho 2020.

As horas alocadas a cada estágio poderiam variar desde que cumprissem os seguintes requisitos mínimos:

**1º Semestre** – tempo mínimo de horas será de 15-18 h/semana

**2º Semestre** – tempo mínimo de horas de contacto será de 20-25h/semana

**Tutor:** Ana Noronha

### **Plano de Estágio**

O estágio esteve dividido em 3 grandes momentos. Uma fase inicial para a introdução aos ensaios clínicos da CUF. Uma fase intermédia de acompanhamento de ensaios, onde o estagiário detém um papel ativo na implementação e desenvolvimento dos EC. Por último, uma terceira fase, em que o estagiário deve integrar o conteúdo teórico adquirido no curso juntamente com a experiência entretanto adquirida a fim de desenvolver iniciativas e projetos. O estagiário deve manter uma atitude proativa e inovadora que possa contribuir para o desenvolvimento da área de ensaios clínicos.

- Introdução:
  - Apresentação do plano de estágio;
  - Enquadramento sobre a Investigação Clínica na CUF;
  - Detalhe sobre os ensaios a decorrer com cada um dos coordenadores de estudos (CRC);
- Acompanhamento dos ensaios:
  - Acompanhamento dos Coordenadores de Estudos na implementação e desenvolvimento dos estudos, sobretudo no recrutamento, no acompanhamento de doentes e na ligação à equipa de investigação. O estagiário tinha a possibilidade de ficar alocado aos ensaios de oncologia a decorrer em Lisboa.
  - Ensaios Novos:
    - a) Formação no projeto (reuniões de apresentação dos ensaios para a equipa);
    - b) Submissão da informação para Departamento de Proteção de Dados (DPO) e Comissão de Ética local (CES);
    - c) Reuniões com Investigador Principal (IP);
- Projetos Específicos a desenvolver:
  - Projetos de Iniciativa do Investigador
    - a) Fazer levantamento dos projetos/ *Follow up* junto os investigadores;
    - b) Submissão às entidades reguladoras e preparação da submissão);
  - Revisão de SOPs;
  - Atualização da informação de mercado sobre ensaios;



## Enquadramento e Objetivos do Estágio

O Mestrado de Gestão em Investigação Clínica promovido pela Universidade NOVA de Lisboa, Escola de Saúde Pública e a Universidade de Aveiro é uma oferta educativa que permite o desenvolvimento de competências em específicos desígnios da IC. As competências podem incidir sobre a regulamentação ética e legal para a IC, aprovação e comercialização de medicamentos e dispositivos médicos, estatística médica, princípios básicos de gestão e, por último, coordenação e monitorização de estudos clínicos. Um plano de estudos abrangente permitiu um conhecimento mais pormenorizado sobre a Investigação clínica em Portugal, a estrutura e organização do Sistema de Saúde e principais *stakeholders* em investigação e para a saúde.

No âmbito deste mestrado foi possível a escolha, no segundo ano curricular, do método de avaliação por tese de mestrado final através da realização de um estágio curricular. Esta escolha foi bastante gratificante pela certeza que seria uma oportunidade de consolidar conteúdos teóricos adquiridos e acumular experiência para ingressar no mercado de trabalho

O estágio iniciou efetivamente a 1 de Outubro de 2019 e terminou a 11 de Março de 2020 sob a orientação da Dr.<sup>a</sup> Ana Margarida Noronha, CRC na Unidade de Estudos Clínicos do Hospital CUF Descobertas e Hospital CUF Infante Santo e orientação da Prof.<sup>a</sup> Doutora Nélia Gouveia, Coordenadora do Mestrado de Gestão em Investigação Clínica Da Universidade NOVA Medical School. O período de estágio findou prematuramente devido à suspensão das atividades letivas e estágios em consequência do estado de calamidade nacional imposto pela pandemia COVID-19.

No início do estágio foram estabelecidos vários objetivos e atribuídas diversas responsabilidades.

**Objetivos Gerais:**

- Obter uma experiência transdisciplinar
- Incorporar processos e procedimentos da instituição;
- Contribuir com sentido crítico e pro-atividade em relação aos projetos desenvolvidos, após período de introdução inicial;
- Aprofundar competências pessoais para a melhoria do trabalho em equipa e contacto com potenciais clientes;
- Integrar competências teóricas adquiridas no curso ao longo da realização do estágio;
- Garantir formação específica como Coordenador de Estudos Clínicos;

**Competências específicas:**

- Distinguir as especificidades dos ensaios clínicos oncológicos e não oncológicos e dos estudos observacionais;
- Conhecer as diferenças associadas aos procedimentos de preparação, implementação e acompanhamento de projetos de iniciativa da indústria farmacêutica e dos projetos de iniciativa do Investigador;
- Colaborar em estudos observacionais em fase inicial de implementação, de forma a acompanhar todas as etapas do processo;
- Assistir e colaborar nas atividades de monitorização, apoio à equipa de investigação, recrutamento, acompanhamento de doentes, introdução de dados nos Cadernos de Registo de Dados (CRFs);
- Contactar com vários departamentos, serviços e profissionais associados aos centros de investigação;

## Metodologias e contextualização teórica em Investigação Clínica

Neste tópico inclui a caracterização dos ensaios clínicos e dos estudos observacionais, com descrição das várias etapas relacionadas com a sua implementação.

### – Ensaios Clínicos

Os ensaios clínicos estão associados preferencialmente ao desenvolvimento clínico de medicamentos mas a sua aplicação abrange também os dispositivos médicos. Os EC classificam-se em quatro fases, Fase I a IV (Figura VII) conforme os aspetos farmacológicos a avaliar. As diferentes fases não seguem obrigatoriamente uma ordem sequencial de estudos aquando do desenvolvimento clínicos de um ME, pois em determinados casos um plano de desenvolvimento sequencial típico não será apropriado ou necessário. Portanto o sistema de classificação amplamente reconhecido baseia-se nos objetivos do estudo.<sup>(15)</sup>

	Fase I	Fase II		Fase III	Fase IV
		Ila	Ilb		
<b>Tipo de Estudo</b>	Farmacologia Humana	Terapêutica Exploratória		Terapêutica Confirmatória	Uso Terapêutico / Pós- AIM
<b>Objetivo</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Avaliação inicial de Segurança e Tolerabilidade do novo fármaco;</li><li>• Perfil Farmacocinético e Farmacodinâmico (mecanismos de ADME);</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Avaliação da Eficácia terapêutica;</li><li>• Determinação da dose e do regime terapêutico;</li><li>• Relação dose/resposta;</li><li>• Perfil de Segurança a curto prazo;</li><li>• Avaliação da terapêutica (Fase Ila), dose terapêutica apropriada (Fase Ilb);</li></ul>		<ul style="list-style-type: none"><li>• Demonstração e confirmação do benefício terapêutico;</li><li>• Confirmação de Eficácia e Segurança;</li><li>• Obtenção de Autorização de Introdução no Mercado (AIM);</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Otimização do uso do medicamento;</li><li>• Avaliação de interações – Farmacovigilância</li><li>• Descrição de padrão de uso do medicamento;</li><li>• Estudos de suporte ao Marketing</li><li>• Novas formulações</li></ul>
<b>População</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Voluntários saudáveis e por vezes indivíduos com patologia grave (Oncologia e SIDA)</li><li>✓ 20-80 Pessoas</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Número limitado de doentes</li><li>✓ Doentes com a patologia ou a condição em estudo</li><li>✓ Seleccionados segundo critérios rigorosos</li><li>✓ População relativamente homogénea</li><li>✓ 25-100 Pessoas</li></ul>		<ul style="list-style-type: none"><li>✓ População-alvo</li><li>✓ 200-10000 Pessoas</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ 1000 a milhões de pessoas</li></ul>
<b>Duração</b>	Semanas	Semanas a meses		Meses a anos	Anos

**Figura VII-** Fases de Desenvolvimento Clínico dos ensaios clínicos. Adaptado de [15]

Após estar definido concretamente o tipo de estudo e o protocolo do mesmo, a realização de ensaios clínicos fica a depender da avaliação prévia que determina os potenciais benefícios e riscos para os participantes decorrentes da utilização do ME. As propostas para realização de ensaios clínicos devem ser obrigatoriamente submetidas pelos promotores às ER (INFARMED e CEIC) e Administrações Hospitalares, estando sujeitas a uma aprovação por parte das mesmas.

- O INFARMED, sob a tutela do Ministério da Saúde, é a autoridade reguladora nacional com a missão de regular e supervisionar os sectores dos medicamentos, dispositivos médicos e produtos cosméticos e de higiene corporal, segundo os mais elevados padrões de qualidade, eficácia e proteção da saúde pública.<sup>(2)(48)</sup>
- A CEIC é um organismo independente constituído por profissionais ligados à saúde e a outras áreas de atividade cuja missão é garantir a proteção dos direitos, da segurança e do bem-estar dos participantes nos ensaios clínicos e estudos com intervenção de dispositivos médicos de uso humano através da emissão de um parecer ético.<sup>(2)(49)</sup>
- Os Conselhos de Administrações de hospitais públicos são órgãos nomeados por despacho do Ministério da Saude e das Finanças para efetuar a gestão da unidade. Nas unidades de saúde privadas, os órgãos são nomeados de acordo com os estatutos internos para efetuar a gestão hospitalar durante um determinado período de tempo. Em ambos os casos, aos conselhos de administração está inerente a aprovação dos ECs a realizar no centro.

Um EC só pode ter início no centro após obter um parecer favorável de todas as entidades supracitadas.

Anteriormente à entrada em vigor do Regulamento Geral de Proteção de Dados (RGPD), um estudo clínico carecia sempre de uma avaliação por parte da Comissão Nacional para a Proteção de Dados (CNPd). No entanto, a partir de 25 de Maio de 2018, o novo regulamento revoga a Lei 67/98 de 26 de Outubro e retira a obrigatoriedade legal de aprovação pela CNPD. A CNPD persiste e, no seguimento da nova diretiva, emitiu em janeiro de 2018 um conjunto de medidas que constituem algumas alterações para controlo e fiscalização do processamento de dados pessoais. Uma das resoluções impostas remete para a designação de um departamento ou pessoa responsável dentro das organizações, para a garantia do cumprimento de todas as obrigações legais decorrentes do RGPD.<sup>(50) (51)</sup>

Previamente e durante a submissão às ER, surge um contacto inicial entre os promotores dos ensaios clínicos e os potenciais investigadores principais. A identificação de potenciais IPs é da responsabilidade dos promotores e dos seus representantes. Ao IP é introduzido o estudo e, caso esteja interessado, é-lhe solicitado a assinatura do Acordo de Confidencialidade (*“Confidential Disclosure Agreement”*). Simultaneamente, ao IP é requerido o preenchimento de um questionário para determinar a viabilidade para a realização de um estudo clínico no centro (*“Questionário de Feasibility”*). Este **questionário de qualificação** de pretende analisar a capacidade de recrutamento, as condições do centro, a existência de outros ensaios a decorrer no centro e a experiência prévia na realização de estudos. Esta fase de avaliação é crítica e de extrema importância quer para o centro de investigação, quer para o promotor. Posteriormente e de

forma a comprovar as informações dispostas no Questionário, é realizado uma visita de qualificação.<sup>(52)(53)</sup>

Após concluída a escolha dos centros selecionados, inicia-se a formalização e assinatura dos contratos financeiros entre centro, IP e promotor. O agendamento da visita de início ocorre apenas quando os protocolos e os cadernos de recolha de dados (CRF) estão aprovados, contratos financeiros assinados, sistemas de randomização ativados, se aplicável, e quando o ME se encontra armazenado e disponível nos serviços farmacêuticos segundo os requisitos exigidos nos protocolos. Na **visita de início (SIV)** é essencial que os vários elementos da equipa de investigação estejam presente visto tratar-se de uma parte integrante no processo de treino para o estudo. O objetivo principal é assegurar que o centro está apto para o início dos ensaios clínicos. Os monitores efetuam, primeiramente, uma introdução geral sobre as BPC e uma contextualização do estudo. De seguida, os monitores descrevem as características do ME, critérios de seleção dos participantes, exemplificam o preenchimento da documentação dos ensaios clínicos e CRF, apresentam os dossiês de investigação e demonstram o modo de utilização dos sistemas de randomização -Sistemas de Resposta Interativa por Voz (IVRS) e o Sistemas de Resposta Interativa por web (IWRS). Durante a visita, documentação específica é assinada, nomeadamente:

**Delegation Log-** formulário de delegação de responsabilidades que contém todos os elementos definidos pelos IPs que constituem as equipas de investigação, respetivas funções e responsabilidades.

**SIV Training Log-** Registo de todo os elementos da equipa de investigação presentes com os quais foram revistos todos os procedimentos de estudo.

**Financial Disclosure Form (FDF)** - Formulário que comprova e avalia a potencial existência ou não de conflitos de interesses. Este documento tem de ser assinado por todos os elementos com formação médica incluindo IPs e Co-Investigadores.

Cada elemento da equipa de investigação deve apresentar o seu Curriculum Vitae (CV) e o comprovativo de BPC para que as suas qualificações fiquem documentadas. A atualização de ambos dos documentos deve ser realizada de dois em dois anos. Todos estes documentos, depois de assinados e datados, são arquivados nos dossiês do investigador. O ideal previamente à visita é informar o monitor das disponibilidades dos vários elementos da equipa de investigação de maneira a ser possível efetuar um plano de atividades para estarmos cientes das várias etapas da visita. No final desta visita os investigadores e a equipa de estudo devem ter compreendido o protocolo, todas as etapas operacionais devem estar clarificadas e os elementos presentes devem estar treinados mediante responsabilidades de cada um.<sup>(54)</sup>

Nesta fase estão reunidas as condições para iniciar o estudo portanto começa a **fase da implementação** com a execução de todos os procedimentos e atividades relacionadas com o EC. As principais atividades de um CRC, nesta fase, são as seguintes:

- Participação na gestão operacional de todos os procedimentos do estudo;
- Articulação com os diferentes serviços internos do CI (;
- Contacto direto com entidades externas (promotores, monitores, laboratórios centrais, entre outros);
- Preenchimento do CRF/eCRF e pré-preenchimento de documentos;
- Acompanhamento dos participantes de ensaios;
- Tratamento e envio de amostras biológicas;
- Receção e gestão de material e documentação do estudo;
- Arquivo da documentação

Nesta fase, os investigadores estão habilitados a identificar participantes elegíveis e apresenta-se o estudo ao participante com recurso a um documento validado para o efeito, o Consentimento Informado (CIF). Após a leitura atenta e de um período de reflexão, caso não haja quaisquer dúvidas, o participante confirma a entrada no ensaio pela assinatura do CIF. Na eventualidade de haver alguma dúvida, o IP deve esclarecer de modo a que o participante tome uma decisão informada. Entretanto são validados todos critérios de elegibilidade e, caso ainda se confirme a elegibilidade, participante inicia o estudo. Se aplicável, participante será randomizado. A randomização é um método de alocação do participante a um dos grupos de estudo mediante o desenho do protocolo em estudo. Este método permite obter grupos comparáveis e minimizar eventuais desvios. <sup>(15)</sup>

A partir deste momento os participantes estarão alocados a uma determinada linha de tratamento e o coordenador é a ponte de contacto para que todos os procedimentos sejam realizados de acordo com o protocolo.

Por forma a monitorizar o estudo, o promotor ou os seus representantes desenvolvem um plano de monitorização com referência à periodicidade e duração das visitas pelo monitor. O principal objetivo é avaliar se o estudo está a ser realizado em conformidade com o protocolo por via da verificação dos documentos fonte (*Source Data Verification* - SDV). Coexistem duas tipologias de **visitas de monitorização (MOV)**, presenciais e remotas, nos ensaios clínicos. A frequência e a tipologia de visita obedece ao plano de monitorização inicial todavia pode sofrer ajustes consoante a taxa de recrutamento, o risco de desvios, a necessidade de uma SDV parcial ou completa e portanto, muitas vezes, existe uma alternância entre visitas de monitorização remotas e presenciais.



Durante a MOV, o monitor contacta com os investigadores e equipa de investigação, averigua a existência de desvios ao protocolo e verifica os dossiês do investigador (ISF), dossiês dos serviços farmacêuticos (PSF) e os dossiês dos pacientes. Na eventualidade de recorrência de alguns erros, uma estratégia profilática adotada nestas visitas é proporcionar novamente treino específico. Idealmente, o monitor deve ter seu próprio espaço de trabalho com acesso à Internet para a realização da visita. De modo a facilitar o processo de revisão, o CRC deve concretizar algumas ações na preparação de uma MOV, nomeadamente:

- Garantir CRFs finalizados;
- Formulários de eventos adversos graves (SAE), caso tenham sido enviados, devem estar arquivados corretamente;
- Registos médicos eletrónicos impressos, caso monitor não tenha acesso a sistema interno, para rever comparativamente os CRFs;
- Organizar documentos do arquivo de estudo;
- Confirmar se os formulários de consentimento informado estão assinados para todos os participantes inscritos;
- Agendar com serviços farmacêuticos visita para o monitor conseguir rever compliance de medicação e aceder a dossiê do estudo;
- Agendar com o investigador um horário para que se possa reunir com o monitor;
- Garantir um período para o coordenador do estudo se reunir com o monitor no final da visita para refletir sobre pontos críticos identificados na visita;

Nas várias vistas é responsabilidade dos monitores reverem os últimos relatórios de monitorização e verificarem a resolução de assuntos pendentes. No final das visitas, os monitores registam a sua ocorrência em formulários pré-definidos para o efeito. Após finalizada a visita, os monitores elaboram um relatório onde constam todas as atividades realizadas e os assuntos pendentes, este último se aplicável.<sup>(55)</sup>

Quando o estudo é concluído e a base de dados se encontra bloqueada ocorre a visita de encerramento com o investigador principal. Esse tipo de visita pode assumir a forma de uma visita monitorização periódica final ou, em alguns casos, pode ser

realizada por meio de um contacto não presencial. Durante a visita de encerramento sucedem-se as seguintes atividades:

- Certificar se o *delegation log* está concluído e assinado pelo IP;
- Organizar o retorno de todos os equipamentos fornecidos no âmbito do estudo, se aplicável;
- Confirmar e providenciar o retorno ou destruição do medicamento em estudo;
- Verificar se todas as amostras biológicas foram enviadas ou destruídas;
- Efetuar revisão final e arquivar os documentos mediante plano para retenção de registo;
- Fornecer ao IP o relatório final do monitor para posterior arquivo no ISF;
- Discutir as responsabilidades em cursos do investigador

Estas visitas podem ocorrer quando os ensaios clínicos estão concluídos nos centros, quando os promotores decidem interromper os ensaios clínicos em determinados centros ou quando o IP, a CE, o conselho de administração ou alguma outra ER obriga à interrupção prematura do ensaio. Aquando da suspensão prematura do estudo, os participantes, representantes legais e testemunhas devem ser devidamente informados assim como os conselhos de administração dos centros e a CEIC necessitam também de ser notificados por escrito.<sup>(55)</sup>

#### – Estudos Observacionais

Os estudos observacionais são estudos não intervencionais com caráter epidemiológico que pretendem compreender a influência de determinados fatores (biológicos, sociais, comportamentais, entre outros) sobre a saúde através de observações médicas ou questionários. Apesar de se tratarem de estudos não intervencionais, os estudos observacionais podem também caracterizar-se pela utilização de medicamentos e dispositivos médicos desde que seja de acordo com os termos da Autorização de Introdução no Mercado (AIM). Uma referência destes estudos são os Estudos Pós-AIM. Estes estudos têm o propósito de aprofundar o

conhecimento acerca do perfil de eficácia (Estudo de Eficácia Pós-Autorização - PAES) e segurança (Estudo de Segurança Pós-Autorização – PASS) dos medicamentos ou dispositivos médicos.

Segundo a lei 21/2014, os estudos observacionais devem cumprir certas condições porque, ao contrário dos ECs, nestes estudos o regime terapêutico é definido pela prática corrente, nenhum outro procedimento complementar de diagnóstico ou de avaliação é aplicado ao participante e apenas devem ser utilizados métodos epidemiológicos para a análise de dados. Os estudos observacionais incluem:

- Pesquisa ou revisão de registos, pelo uso secundário dos dados, tendo em conta que os eventos de interesse já aconteceram (ex.: estudos caso-controlo, estudo transversal, estudo coorte);
- Estudos que envolvem recolha de dados primários onde sejam cumpridos as condições estabelecidas anteriormente. Nestes estudos, entrevistas, questionários e amostras de sangue podem ser realizados pela prática clínica normal.<sup>(2)</sup>

Relativamente ao contexto regulamentar, não existe atualmente legislação que regule a realização de estudos observacionais, no entanto existem guidelines como artigo 2c da diretiva 2001/20/EC, Eudralex Volume 9A para os PAAS e um guia para a realização de PAES promovido pela Agência Europeia para o Medicamento (EMA). A realização de estudos observacionais está dependente da aprovação da comissão de ética local, do departamento de proteção de dados e do conselho de administração. <sup>(56)(57)</sup>

## Aprendizagem Prática em Coordenação Clínica

Neste tópico iremos abordar a experiência e descrever pormenorizadamente todas as funções realizadas em diferentes períodos enquanto coordenador de ensaios clínico, estudos observacionais e projetos de investigação médica.

Numa primeira abordagem são referidos detalhadamente os aspetos de cada tarefa, nomeadamente no âmbito dos circuitos da CUF; em seguida são elencados de forma sistematizada os estudos e atividades nas quais pude efetivamente colaborar.

### **Coordenação de Projetos de Investigação Médica**

Os projetos de investigação médica são normalmente propostas de investigação desenvolvidas por médicos, enfermeiros e técnicos ou propostas para a elaboração de teses de mestrado e doutoramento. Os projetos têm de ser submetidos à comissão de ética local do centro e ao departamento de proteção de dados da Academia CUF para aprovação. A aprovação do Conselho de Administração não é uma obrigatoriedade a menos que seja necessário definir um contrato financeiro de acordo com o protocolo.

O pedido para a realização de projetos de investigação médica é efetuado através da submissão do estudo junto da estrutura da Academia CUF. A Academia CUF e os seus coordenadores de estudos solicitam ao Promotor independente determinados documentos para avaliação da proposta. De modo a facilitar e uniformizar o processo de avaliação e aprovação dos projetos encontra-se em vigor uma SOP “Documentos que devem constar do dossiê para aprovação de PIM” versão 1.0 aprovada a 25 de Outubro de 2018. Os documentos são os seguintes:

- Requerimento dirigido à Academia CUF;
- Requerimento dirigido ao Presidente da Comissão de Ética;
- Formulário de autorização para PIM;
- Declaração das Condições do Centro, com a respetiva autorização do Diretor de Serviço, e descrição da constituição da equipa de investigação;
- Declaração da Farmácia e Circuito do Medicamento Experimental, se aplicável;
- *Curriculum Vitae* do Investigador Principal e Sub-Investigadores;
- Sinopse do PIM;
- Protocolo do PIM e respetivas adendas, caso existam;
- Brochura do Investigador, se aplicável;
- Caderno de recolha de dados (CRF), se aplicável;
- Consentimento Informado Livre e Esclarecido, nos termos da Lei da Investigação Clínica e do Regulamento Geral de Proteção de Dados;
- Documentos fornecidos aos doentes, se aplicável;
- Contrato Financeiro, se aplicável;
- Processo de Submissão à CEIC e Aprovação da CEIC, se aplicável;
- Processo de Submissão ao INFARMED e Autorização do Infarmed, se estiver disponível e se aplicável;
- Seguro, se aplicável;
- Ficha de tratamento de dados

Todos os documentos para aprovação serão disponibilizados num base de dados restrita para acesso direto pelas entidades internas responsáveis pela sua avaliação. A partir do momento da aprovação do projeto de investigação, pode iniciar-se o estudo. Os coordenadores apoiam o PI, principalmente na aprovação

do estudo contudo, não invalida o contínuo suporte dado ao longo do estudo consoante a necessidade do PI.

## **Coordenação de Ensaios Clínicos**

A primeira fase trata-se da aprovação dos ensaios clínicos com os promotores a solicitar autorização junto das ER. Concomitantemente, nesta etapa, desencadeia-se o contacto entre promotores, monitores, potenciais investigadores e os centros de ensaio.

### **– Acordo de Confidencialidade**

O primeiro contacto é efetuado pelos promotores ou pelos seus representantes - os monitores - que informam os coordenadores de ensaios, ou diretamente os investigadores, sobre um novo EC. Caso não fosse indicado automaticamente um potencial IP, o CRC procura identificar potenciais IP junto da direção clínica, coordenadores de serviços ou diretamente com médicos reconhecidos na área de estudo. Caso o IP assuma interesse na realização do ensaio, o monitor providencia a assinatura de um acordo de confidencialidade. O acordo deve ser assinado e datado pelo IP.

### **– Questionário de Viabilidade**

No seguimento da assinatura do acordo de confidencialidade, o IP recebe o protocolo do estudo no entanto, na eventualidade de ainda não estar finalizado o protocolo ser-lhe-á enviado uma sinopse. Posteriormente, por meio do correio eletrónico, é solicitado ao IP o preenchimento de um questionário de viabilidade. O questionário pode ser formato eletrónico por submissão direta, desta forma a informação fica automaticamente disponível nos servidores centrais. Se o formato for em papel, será efetuado o seu preenchimento por escrito e enviado para monitor

quando concluído. Embora cada ensaio tenha as suas particularidades, as questões colocadas incidem sobre os mesmos aspetos, por exemplo:

- Interesse e disponibilidade do IP;
- Experiência e qualificação do IP;
- Recursos Humanos e Materiais do centro de ensaio;
- Acesso à população-alvo requerida pelo estudo pela análise da capacidade de recrutamento prevista e das práticas para referenciação de doentes;
- Existência de estudos competitivos (compete pela mesma população-alvo originando viés de recrutamento);
- Instalações adequadas:
  - a. Acesso a recursos materiais e tecnológicos exigidos por protocolo;
  - b. Condições físicas adequadas e capacidade de armazenamento;
- Histórico e experiência prévia em ensaios semelhantes;
- Tempos de resposta para a negociação do contrato financeiro;

A rápida reposta aos questionários é um fator crítico demonstrativo do interesse do centro. Os questionários devem ser respondidos dentro da janela temporal determinada pelos monitores (prazo normal de 2-5 dias), o CRC deve garantir junto do IP o cumprimento desta métrica. Estes questionários servem para transpor a experiência, os recursos, a estrutura e organização do centro e dos seus profissionais (IPs e coordenadores) para a realização de EC. Depois do preenchimento do questionário de exequibilidade ocorre agendamento da visita de seleção.

### – **Visita de Seleção**

Esta visita é agendada pelo CRC em articulação com IP e restante equipa de investigação. Na visita de qualificação, o CRC faz o acompanhamento do representante do promotor na passagem pelos diversos serviços de forma a verificar os recursos e condições do centro. Ao longo da visita, o representante reúne com certos elementos que integrarão a equipa de investigação - investigadores, enfermeiros, farmacêuticos, técnicos de laboratório. Na reunião com o potencial IP, o representante do promotor apresenta o protocolo e debate-se os principais critérios de inclusão e exclusão de participantes, procedimentos major do estudo, o potencial número de participantes elegíveis, técnicas de recrutamento, experiência anterior em ensaios idênticos e a possível existência de estudos competitivos.

Após o centro ser selecionado, entre promotores e centro de ensaio começa a ser estabelecido o contrato financeiro (CTA) através de um clima de interoperabilidade com o departamento de financeiro da Academia CUF e coordenadores de estudos antes de seguir para aprovação pela administração. Durante este processo e até termos a autorização das ER e do centro, os coordenadores, os investigadores e equipa de investigação necessitam de garantir disponibilidade para quaisquer esclarecimentos que permita acelerar o processo de autorização do estudo e de ativação do centro.

### – **Contrato Financeiro**

O desenvolvimento do contrato começa quando houver a confirmação pelo representante do promotor que o centro foi selecionado para o EC. O processo de desenvolvimento do contrato financeiro é bastante burocrático e a existência de um departamento financeiro dentro da Academia CUF agiliza todo o processo pois



garante a completa análise e revisão dos contratos. A otimização deste processo é algo constante dentro das instituições e um fator determinante para a rápida ativação dos centros. Inicialmente, os monitores enviam uma versão do contrato ao CRC, que encaminha para ser revisto pelo departamento financeiro da Academia CUF. Nesta fase, os coordenadores são um elo de ligação entre o departamento financeiro e os monitores do estudo, de modo a ser fornecida a informação acerca da equipa de investigação envolvida e do plano de distribuição do lucro remanescente, pelos diferentes elementos da equipa de investigação. O CRC deve manter uma atitude crítica e proativa e modo a garantir que o montante fixado para a realização dos MCDTs garante a cobertura do custo fixo assumido pela Tabela “Future Healthcare” e, se aplicável, dos custos de operacionalização. Este último parâmetro deve ser verificado com coordenação clínica e equipa médica envolvida.

Mal se encontre aprovada a versão final do contrato, várias cópias do contrato são assinadas pelo promotor, IP (s) e conselho de administração do centro de ensaio. Depois do contrato estar corretamente assinado, o coordenador envia uma cópia digitalizada ao monitor que agenda o levantamento das cópias originais do contrato ficando um exemplar na posse do conselho de administração do centro, caso previamente assinada pelo promotor. O número de cópias originais depende das entidades envolvidas no contrato.

Na eventualidade dos promotores e seus representantes ainda não terem a aprovação das ER, é possível dar início ao processo de contratualização e aprovações no centro, desde que o CTA contemple uma cláusula a especificar que os ensaios clínicos só podem iniciar após apresentadas as devidas aprovações. Assim, depois de garantidas as aprovações pelas ER, o ensaio está pronto a ser iniciado.

### – Visita de Início

A visita de início ocorre após a aprovação total pelas ER e assim que o CTA esteja assinado. Previamente à visita, o promotor deve efetuar o envio de todo o material referente ao ensaio como dossiês do estudo (ISF, PSF e os dossiês dos participantes), *kits* de recolha das amostras biológicas, material para o envio das amostras para laboratório central (ex.: caixas e requisições de envio) e os manuais de procedimentos laboratoriais, entre outros. O material é rececionado pelo CRC no centro que deve confirmar a chegada de todo o material tal como previsto na guia de transporte. O formulário original de receção deve ser assinado, datado e arquivado nos dossiês.

No decurso deste processo, o promotor ou os seus representantes solicitam o agendamento da visita de início. O coordenador junto com IP e a restante equipa de investigação definem uma data para a ocorrência da visita conforme a disponibilidade do promotor e dos seus representantes. Na impossibilidade da equipa estar toda reunida no mesmo período devido às responsabilidades profissionais e assistenciais, divide-se a visita em diferentes fases consoante a disponibilidade dos elementos da equipa. Anteriormente à visita, os representantes do promotor emitem um plano de atividades para a visita de início. Através da ponte com os diversos elementos da equipa de estudo, o CRC deve escrutinar o plano de atividades para que seja o mais funcional possível tanto para promotor, investigadores e para os vários elementos da equipa do estudo.

Na visita de início, o monitor efetua a apresentação do EC, caracteriza os principais procedimentos do estudo, recolhe documentação para o estudo, reforça o correto funcionamento dos vários serviços e fornece treino específico aos vários elementos da equipa. Nesta visita todos os elementos presentes assinam o SIV Training Log,

o IP procede ao preenchimento do formulário de delegação de responsabilidades e, adicionalmente, todos os investigadores têm que completar um formulário de interesses financeiros.

A recolha da documentação pode ocorrer antes, durante e após a visita de início pelo que coordenadores auxiliam os monitores no processo de acesso e arquivo da documentação.

– **Fase de Implementação**

- **Recrutamento de participantes**

Nesta fase as equipas de investigação estão aptas para iniciar o recrutamento de participantes e, a partir desse momento, os investigadores devem começar a identificar potenciais participantes facto que, em determinadas ocasiões, obriga ao preenchimento de um formulário de *pré-screening* fornecido pelo promotor. Nestes formulários os investigadores listam os participantes passíveis de elegibilidade mediante os critérios de seleção aplicáveis. De forma a otimizar o processo de recrutamento e de validação de critérios de inclusão, os promotores têm desenvolvido minutas do protocolo para facilitar o acesso a informação do estudo. Os participantes podem ser recrutados através de consultas de rotina no centro, pelo acompanhamento do participante numa outra instituição ou por referência de outros médicos de especialidade. A referência externa de participantes é uma condição predominantemente perceptível nas instituições privadas no acesso a determinadas categorias de doentes. Certas dinâmicas facilitam a seleção de doentes, como é o caso das reuniões clínicas multidisciplinares dentro de um centro de ensaios pois permitem a partilha de casos clínicos, fator determinante para o reconhecimento de possíveis participantes.

No processo de recrutamento, os investigadores identificam os participantes e verificam se estes cumprem todos os critérios de inclusão e nenhum de exclusão. O IP apresenta o Consentimento Informado (CIF) ao participante e, se aplicável, ao representante legal do participante para leitura atenta. O CIF é um documento que contempla informações sobre o estudo e quais os direitos inerentes aos participantes. No caso de haver alguma questão, esta deve ser esclarecida junto com o IP. Mal estejam esclarecidas todas as dúvidas procede-se à assinatura do CIF entre IP, participante e, se aplicável, o representante legal. Mal obtido o consentimento livre e esclarecido é efetuada a marcação das visitas subsequentes.

- **Calendarização e Agendamento de visitas**

No centro de ensaios pela prevalência de vários estudos, a organização e planeamento das visitas é essencial para o sucesso dos ensaios. Para facilitar a calendarização das visitas são criados registos personalizados a cada participante com as datas das visitas subsequentes de todos os participantes.

As visitas podem ter diferentes propósitos consoante os procedimentos exigidos pelo protocolo. A função dos coordenadores é agilizar as deslocações do participante ao centro e, sempre que possível, realizar o maior número de procedimentos numa mesma visita ao centro. O agendamento de cada visita é efetuado administrativamente e o participante é informado da marcação por mensagem. Anteriormente à ocorrência da visita, o CRC notifica todos os profissionais, inclusivé farmacêuticos, enfermeiros, técnicos laboratoriais e técnicos de imagiologia para a ocorrência da visita.

Da mesma forma, e de modo a evitar reagendamentos desnecessários e desvios ao protocolo, o CRC alerta com uma antecedência de 1 a 2 dias o participante para

a realização da visita através de um contacto telefónico. Quando se trata da realização de exames complementares de diagnóstico, a notificação do participante é importante não só para que os participantes estejam cientes da data e hora do exame, mas também para reforçar o cumprimento dos pré-requisitos do exame, se aplicável.

No momento da notificação, como forma de garantir uma *compliance* total com o protocolo, é exigido ao participante que venha acompanhado com as embalagens do medicamento experimental, documentação (ex.: exames prévios, exames externos ou registo de toma de medicação) e equipamentos eletrónicos mediante os procedimentos exigidos para a visita.

- **Preparação de Visitas**

A preparação das visitas é efetuada normalmente nos dias que antecedem a visita contudo não impede que possa ser realizado no próprio dia. A preparação é exigente e meticulosa pois é essencial garantir o acesso a todos os recursos operacionais e humanos. Os dossiês dos participantes são preparados e completos com todas as folhas de registo de dados para a visita, resultados de análises clínicas e exames de especialidade previamente efetuados que serão alvo de avaliação pelo investigador. Apenas no dia da visita são retirados os dossiês do arquivo para estarem presentes na visita.

O CRC deve acautelar erros e riscos no planeamento das visitas e para tal valer-se de certas ferramentas. Um exemplo prático é o recurso a guiões com indicação dos procedimentos e dados a serem recolhidos com o objetivo de simplificar o trabalho dos profissionais e consequentemente minimizar os desvios.

Normalmente os dados são introduzidos diretamente no processo clínico eletrônico do participante no entanto, caso os dados sejam recolhidos para guiões padronizados, estes devem estar assinados e datados.

- **Dispensa da Medicação Experimental**

Finalizada a avaliação física e clínica dos participantes, o IP efetua o pedido do ME seja através dos sistemas IVRS e IWRS ou por prescrição interna. A requisição da prescrição do ME pelo sistema IWRS e IVRS é preenchida pelos investigadores diretamente no sistema eletrônico pela confirmação de alguns dados - número do participante no ensaio clínico, data de nascimento, visita realizada. Após esta validação, o sistema automaticamente atribui os lotes do ME em estudo. Na eventualidade da dispensa passar pela prescrição interna do ME, o investigador com a informação dos participantes (Identidade e data de nascimento do participante, Código do EC, Código do participante no EC) prescreve no sistema clínico do centro de ensaios a ME a aplicar e valida-a por meio da sua assinatura.

A requisição por via do sistema IVRS e IWRS é rececionada nos serviços farmacêuticos e a dispensa do ME é efetuada pelos farmacêuticos junto do coordenador. O Coordenador confirma os códigos da ME juntamente com os serviços farmacêuticos para evitar erros na dispensa da ME ao participante. A dispensa do ME fica finalizada quando os farmacêuticos assinam, datam e arquivam a folha de requisição. No caso de uma prescrição interna, o coordenador entrega diretamente a prescrição nos serviços farmacêuticos, estes efetuam a dispensa do ME, assinam e datam a folha de prescrição. Os documentos originais da prescrição interna e da requisição são arquivados no *Pharmacy Site File*, localizado no arquivo dos ensaios clínicos nos serviços farmacêuticos.

O coordenador recebe uma cópia da requisição que arquiva no dossiê do participante. Este procedimento assinala e garante que o ME foi corretamente atribuído e dispensado aos participantes.

- **Preparação e Envio das Amostras Biológicas**

A preparação das visitas começa pela verificação da existência de *kits* de amostragem para a visita. O ideal é efetuar uma revisão constante aos kits existentes no centro de modo a evitar déficit de kits para a execução correta das visitas. Anteriormente à visita é necessário confirmar se o *kit* está completo, tendo em conta as amostras requeridas em cada visita. No dia da visita, a preparação das amostras inicia-se no momento em que são recolhidas pelos enfermeiros com o correto preenchimento da requisição. Assim que as amostras estejam recolhidas são enviadas para o laboratório de análises clínicas do Centro para serem processadas. O processamento deve respeitar as instruções presentes no manual laboratorial do estudo consoante a natureza da visita e da amostra a recolher.

Na eventualidade das amostras serem analisadas localmente, o seu processamento e análise ocorre rapidamente e os resultados são disponibilizados integralmente no sistema clínico. Caso esteja definido que a análise é garantida por um Laboratório Central é essencial garantir um correto acondicionamento das amostras. As amostras podem ser enviadas a temperatura ambiente ou congeladas consoante a natureza da amostra. Para serem enviadas a temperatura ambiente, procura-se que as amostras sejam recolhidas se possível no dia da visita, caso contrário num prazo de 12 a 24h por protocolo. Por outro lado, para o envio das amostras biológicas com recurso a gelo seco, em primeiro lugar procede-se ao seu pedido junto do respetivo *vendor* e, até ao momento da recolha, as amostras ficam congeladas no laboratório de análises clínicas do Centro.

A marcação da recolha das amostras biológicas realiza-se junto dos *vendors* designados pelos promotores para o efeito. Esta sequência de eventos deve ser efetuada com a maior eficiência com respeito pelas orientações do manual do estudo de forma a garantir a correta preparação, acondicionamento e envio das amostras.

- **Inserção e Clarificação de dados no CRF**

Ao longo do estudo são recolhidos dados com o propósito de completar o Caderno de Recolha de Dados (CRF). O acesso aos dados realiza-se através do processo clínico eletrónico e folhas de registo utilizadas no âmbito do estudo. A introdução dos dados no CRFs deve ser efetuado num prazo máximo de 5 dias após o seu acesso. Os CRFs são definidos pelos promotores para os ensaios, frequentemente em formato eletrónico (eCRF) contudo, podem ainda surgir ocasiões em que o formato utilizado é em papel. Os CRFs são desenhados com o intuito de garantir interatividade e simplicidade na inserção e análise dos dados de interesse. Após os dados estarem submetidos podem ser, até ao momento do bloqueio da base de dados, alterados.

Depois dos dados estarem introduzidos, são revistos e, por diversas vezes, é solicitado ao IP a reposta a *queries*. As *queries* são questões, incoerências ou inconformidades levantadas pelos serviços centrais de gestão de dados ou pelos monitores para posterior esclarecimento pelo IP. As *queries* ficam disponíveis para visualização e alteração até a informação estar completamente validada.

As visitas de monitorização (*Monitoring Visit – MOV*) são as principais ocasiões de verificação e certificação dos dados fonte comparativamente aos dados dispostos no CRF. Durante a realização de uma MOV até ao seu término, caso se encontre



informação em falta ou pouco clara, é enviado para o coordenador um formulário com todas as disparidades verificadas e que obrigam a correção. O coordenador deve constantemente garantir que o investigador introduz os dados num prazo de 5 dias no CRF e auxiliar na resposta célere às *queries*, sempre que necessário.

- **Contabilização do ME**

A administração da medicação do estudo tem de seguir o plano de tratamento definido em protocolo respetivo para cada ME. Na eventualidade do protocolo o exigir, o participante pode precisar de completar um registo alusivo às administrações efetuadas assim, os coordenadores e investigadores têm noção se o plano terapêutico está a ser cumprido.

Após o período de administração “*home-based*” pelo participante, as embalagens do ME devem ser devolvidas ao centro de ensaio. O coordenador de estudos recebe os lotes do ME entregues pelo participante e faz chegá-los aos serviços farmacêuticos para verificação da *compliance*. Em situações em que o ME é administrado por via intravenosa no centro, exemplo do que acontece em muitos ensaios oncológicos, os serviços farmacêuticos de acordo com a requisição eletrónica ou prescrição interna validam os lotes utilizados do ME, efetuam a preparação e podem mesmo administrá-lo ao participante.

Os serviços farmacêuticos devem manter os ME inventariados de forma a terem conhecimento do circuito do ME e, caso necessário, devem monitorizar a correta dispensa, administração e recolha do ME. Durante o processo de contabilização da medicação, caso seja detetado algum desvio na *compliance*, o coordenador é informado e juntamente com o IP procuram compreender as razões para o desvio e aplicar medidas corretivas para evitar a sua reincidência.

- **Pagamentos ao centro de ensaio**

Nos ECs, os coordenadores de estudo são os principais agentes responsáveis por garantir que todos os custos estão cobertos pelo contrato que envolve o promotor e o centro de ensaio. O pagamento ao centro de ensaio é um processo faseado e contínuo sendo que, o CRC deve garantir que todos os custos do estudo foram liquidados. Nos ECs realizados nas unidades CUF compete ao departamento financeiro (DF) da Academia CUF a análise de todos os procedimentos efetuados no âmbito do ensaio por via do sistema Glintt GlobalCare. A criação de uma entidade individual para cada ensaio foi a solução interna encontrada para descomplicar a verificação dos procedimentos realizados no decurso de um EC. Com recurso a esta medida, todas as consultas e exames complementares de diagnóstico e terapêutica (MCDTs) eram faturadas, consoante o EC, ao respetivo promotor.

Uma grande contrariedade nas unidades CUF era o défice de interoperabilidade entre o sistema de gestão clínica (Glintt) e o sistema financeiro interno para gestão de custos e tesouraria (SAP). Um pagamento feito ao centro relacionado com um EC era rececionado via SAP e o DF necessitava de assegurar o respetivo ajuste com a liquidação das faturas em Glintt.

Os coordenadores de estudo trabalhavam conjuntamente com o responsável do DF pois qualquer incerteza acerca da concretização de certos procedimentos, essa validação era efetuada pelo coordenador. Com recurso a um documento partilhado entre DF e CRC permitia um controlo constante dos procedimentos realizados e pagos, até ao momento, pelo promotor.

- **Restituição de custos aos participantes**

Nos ECs, por vezes, ocorre a restituição aos participantes dos custos associados direta e indiretamente com o estudo. Na assinatura do CI são estipulados e definidos os custos passíveis de restituição ao participante com sua participação no ensaio. De modo a garantir a completa anonimização dos participantes para com o promotor, a restituição e pagamento aos participantes é intermediada pelo centro de ensaio. As faturas dos custos são entregues ao coordenador de estudos que, após anonimização dos dados, valida juntamente com um representante do promotor se os custos apresentados são do âmbito do ensaio. Com a validação dos custos pelo promotor, o DF trata da emissão da fatura ao promotor que efetua depois a transação do respetivo montante. Enquanto se aguarda a confirmação do pagamento ao centro de ensaio, simultaneamente o coordenador de estudos remete os comprovativos dos custos e a informação bancária do participante para o departamento de tesouraria do Centro. Depois de concretizado o pagamento ao centro, o departamento de tesouraria está autorizado a restituir as verbas ao participante por meio de uma transferência bancária. Um processo contínuo e eficaz de restituição aos participantes é determinante na manutenção dos participantes no estudo porque a desconsideração desta matéria pode originar menos compromisso dos participantes e aumento da taxa de desistências (*drop-outs*).

De um modo geral, a função do coordenador de estudos é imprescindível pois assegura que todos os procedimentos dos ensaios clínicos são realizados em concordância com os protocolos, diminui a sobrecarga dos investigadores e trabalha de forma a garantir a integridade dos resultados dos ensaios clínicos.

### – **Visitas de Monitorização e Auditorias**

A preparação das visitas de monitorização começa inicialmente com o agendamento com o monitor da data prevista para a sua realização consoante a disponibilidade do coordenador e do IP. Com a confirmação da data, informamos todos os serviços envolvidos no estudo e Co-Investigadores. Previamente à visita, os monitores informam o coordenador, por correio eletrónico, acerca do plano de atividades da visita. Com base na informação, o coordenador reúne todos os documentos do estudo solicitados numa sala restrita para os monitores conseguirem rever toda a documentação.

Durante as visitas, colabora-se com os monitores na resposta e clarificação de *queries* pendentes no CRF e discutem-se questões relevantes no âmbito dos ensaios clínicos. Nos serviços farmacêuticos, os monitores procedem à verificação de toda a informação arquivada nos dossiês da farmácia e realizam a contabilização de todo o ME. Em determinadas visitas é recorrente a realização de treino no âmbito do ensaio, por isso os coordenadores de estudo apoiam os monitores para que estes consigam reunir com os elementos da equipa que necessitam de treino. Durante as visitas de monitorização existe um cuidado por parte dos monitores em constatar e alertar para as questões respeitantes à condução dos ensaios clínicos (ex.: técnicas de recrutamento, erros constantes, entre outros). Após a realização da visita, o monitor emite um relatório da visita e emite um ficheiro com todas as inconformidades identificadas e conteúdos pendentes de resolução.

Durante o estágio foi possível testemunhar a exigência envolvida na preparação de uma auditoria do âmbito do promotor com a duração de dois dias. O processo de realização de auditorias incorpora o sistema de gestão de qualidade do promotor.

O propósito das auditorias é a avaliar a condução dos ensaios clínicos em conformidade com o protocolo, SOPs, BPCs e com os requisitos regulamentares aplicáveis. Foram nomeados dois auditores qualificados, independentes ao ensaio clínico para a conduzirem a auditoria. A preparação da auditoria envolveu a verificação e organização de todos os documentos dos estudos (registos, processos clínicos e dossiês do estudo), com o apoio dos monitores do estudo.

No final da auditoria foi emitido um relatório de auditoria com todas as observações, desvios e não conformidades identificados. De acordo com a gravidade das não conformidades devem ser implementadas ações preventivas e/ou corretivas posteriormente.

#### – **Visita de Encerramento**

As visitas de encerramento dos ensaios clínicos são agendadas conforme prévia notificação pelos promotores ou seus representantes. Durante a realização do estágio só presenciei uma visita de encerramento no Hospital CUF Infante Santo. Nesta visita procedeu-se à revisão de toda a documentação e de seguida foram armazenados todos os dossiês num único arquivo para a Investigação Clínica. O local do Arquivo deve ser comunicado e caso haja necessidade de alteração, esta deve ser notificada. Os equipamentos fornecidos pelo promotor devem ser devolvidos e a medicação experimental deve também ela ser devolvida ou destruída conforme indicação do promotor. O representante do promotor providencia o relatório da última visita para arquivo no ISF.

Para ensaios conduzidos de acordo com a diretiva 2001/20/EC, o tempo de retenção era de pelo menos cinco anos após o término do ensaio. Contudo a Diretiva 2003/63/EC (emenda à Diretiva 2001/83/EC) estabeleceu 15 anos de retenção dos documentos para todos os ensaios em que os dados suportam uma

AIM. Com a aplicabilidade do Regulamento (EU) No 536/2014 de 16 Abril 2014 pelo artigo 58, o promotor e IP estão obrigados a manter em arquivo o conteúdo do *Trial Master File* por pelo menos vinte e cinco anos. Durante este período todos os documentos do estudo podem ser solicitados no âmbito de uma inspeção pelas ER.

Posteriormente à visita de encerramento, o promotor notifica formalmente o IP do fecho do Centro. O IP assina o documento enviado pelo promotor e, por via da sua assinatura, declara o fecho do centro.

## **Coordenação de Estudos Observacionais**

### **– Aprovações**

Os estudos observacionais não requerem intervenção. Apenas contemplam a componente observacional através da aplicação de questionários, observações médicas e, em muitos casos, exames laboratoriais ou imagiológicos. Os estudos observacionais são apresentados pelos promotores dos estudos ou seus representantes que, assim que o IP demonstre interesse, os monitores prosseguem com o envio dos dossiês de submissão para o centro de ensaio. Aquando da receção dos dossiês do estudo no Centro de Ensaio, o CRC procede junto do Departamento de Proteção e Dados e da Comissão de Ética Local para a aprovação do estudo.

Nos CI das unidades CUF, os documentos necessários para a submissão ao Centro são: sinopse, protocolo de estudo, formulários de CIF e, caso aplicável, contrato financeiro. A CES avalia o estudo e caso emita um parecer positivo, posteriormente o promotor deve comunicar o resultado desse parecer à CEIC. Se não tiverem sido levantadas quaisquer questões por parte da Comissão de Ética Local, o promotor pode prosseguir com o agendamento da SIV.

Os processos a realizar nas visitas de início dos estudos observacionais são idênticas às atividades que se efetuam nas SIV dos ECs, anteriormente já referidas.

– **Fase Clínica**

A fase de operacionalização do estudo inicia depois de ocorrida a SIV. O recrutamento começa com a identificação de um possível participante, ao qual é apresentado o estudo mediante o formulário de CIF. Após o consentimento dos participantes, procede-se ao acompanhamento das visitas e execução dos procedimentos definidos no desenho do estudo.

Nos estudos observacionais é habitual as equipas de investigação serem mais reduzidas, porque não requer intervenção e os procedimentos são menos complexos, pois aproximam-se da prática clínica habitual. Normalmente é requerido ao participante o preenchimento de questionários com a assistência dos coordenadores de estudo e enfermeiros responsáveis. Os IPs recolhem toda informação necessária para o preenchimento da informação clínica dos participantes nos CRF.

– **Visitas de Monitorização e Encerramento**

Nos estudos observacionais também são efetuadas visitas de monitorização onde os monitores do estudo confrontam todos os dados e documentos fonte com a informação inserida no CRF. As atividades envolvidas nas MOV dos estudos observacionais são similares às realizadas no âmbito de EC, no entanto a sua recorrência é inferior visto que a complexidade e risco de ocorrência de desvios é menor. Assim que concluído o estudo, os monitores realizam as visitas de encerramento com o intuito de certificar a qualidade e integridade dos dados e, por fim, arquivo de toda a documentação no Arquivo para a Investigação Clínica.

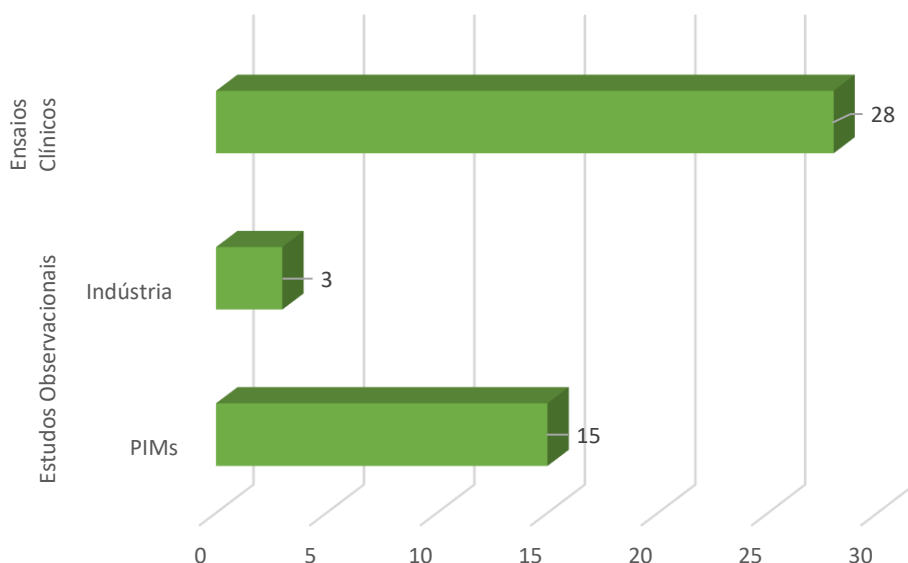
## **Atividades do Estágio**

A IC é uma prática complexa e cada vez mais indissociável do centro onde é efetuado. O centro deve ter não só condições materiais mas recursos humanos para a realização de estudos clínicos. O coordenador de estudos, elemento da equipa de investigação, é uma peça nuclear de apoio aos investigadores e na condução dos estudos. O papel desempenhado por um CRC envolve diversas responsabilidades que concernem ao suporte e coordenação das atividades diárias dos estudos clínicos sob a direção do Investigador Principal. Na Academia CUF, todas as atividades de coordenação e gestão de projetos de investigação a realizar-se nas unidades CUF Descobertas e Infante Santo estavam sob a alçada da unidade de coordenação. Na Tabela II encontram-se descritas sinteticamente as principais tarefas realizadas por um CRC enquanto membro da unidade de coordenação de estudos da Academia CUF.

A familiarização com as diferentes estruturas dentro da instituição, a interiorização dos processos internos e o conhecimento dos projetos em curso foram os primeiros objetivos a concretizar. A formação base inicial determina uma estratégia profilática de garantia de qualidade de maneira a facilitar a integração na Academia CUF. Por forma a agilizar o acesso e gestão da informação, a Academia CUF instituiu um sistema restrito e interoperável entre os vários departamentos da instituição. A atividade formativa inaugural, aliada a um ambiente de cooperação e autonomia gerou questões pela análise crítica dos processos, permitiu comparar diversos protocolos e contratos de vários promotores e, acima de tudo, possibilitou o ajuste às metas, desenhos e estadios de todos os estudos em curso.



Durante o período de estágio estive envolvido em múltiplos projetos, em diferentes fases de desenvolvimento, e como tal executei um número vasto de atividades.



**Figura VIII-** Número de ECs e Estudos Observacionais com os quais estive envolvido na implementação e realização nas unidades CUF Descobertas e CUF Infante Santo.

A Figura VIII inclusivé demonstra o número de estudos clínicos nos quais exerci funções sendo que, os ECs foram a tipologia de estudo mais recorrente (N=28) pela sua abundância. No que concerne aos estudos observacionais (N=18), estes podem ter duas origens, entre eles, os estudos promovidos pela indústria farmacêutica (N=3) e os PIMs (N=15). Os Projetos de Investigação Médica são uma área predominante nas várias instituições CUF facto indicativo da cultura e atenção dos profissionais para a IC e do valor inerente à existência de uma estrutura de suporte que facilite a implementação dos diferentes projetos. Nos PIMs figuram projetos académicos e projetos de âmbito de prática clínica promovidos por médicos, técnicos e enfermeiros. Apesar de ter estado envolvido na submissão de diversos projetos infelizmente não tive a possibilidade de integrar um projeto bastante interessante, *EyeFundusScopeNEO*. Este projeto piloto tinha a particularidade de ser desenvolvido por um consórcio formado pelo Hospital CUF

Infante Santo, a Associação Fraunhofer Portugal Research e a *First Solutions* – Sistemas de Informação S.A.



**Figura IX**-Principais áreas terapêuticas associados aos ECs nas unidades CUF Descobertas e CUF Infante Santo durante período de estágio.

Ao longo do período de estágio foi possível contactar com diferentes estudos em áreas terapêuticas distintas sendo que, a Oncologia foi a área terapêutica alvo nos ensaios clínicos. A Figura IX demonstra efetivamente a primazia da Oncologia (71%) seguida da Dermatologia (14%) o que originou uma maior interação com os respetivos serviços clínicos com os quais trabalhei regularmente.

Na Tabela II encontram-se registados todos os ensaios clínicos nos quais foram realizadas atividades de coordenação sob a supervisão da Dr.<sup>a</sup> Ana Noronha. Na Tabela III estão definidas as atividades realizadas no decurso de cada EC.

**Tabela II** -Ensaio com participação durante período de estágio.

Nome	Área Clínica	Fase	Título
<b>Measure Up 2</b> (NCT03607422)	<u>Dermatologia</u>	III	Ensaio randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo para avaliar <i>Upadacitinib</i> em adolescentes e adultos com Dermatite Atópica Moderada e Severa.
<b>SUNSHINE</b> (NCT03713619)	<u>Dermatologia</u>	III	Ensaio Clínico multicêntrico, randomizado, dupla ocultação, controlado por placebo utilizando grupo paralelo com duas doses de Secukinumab em participantes com HS moderada e severa.
<b>MK-3475-676</b> (NCT03711032)	<u>Oncologia</u>	III	Ensaio randomizado com comparador para testar a eficácia e segurança do <i>Pembrolizumab</i> em combinação com BCG em pacientes com cancro da bexiga sem invasão muscular;
<b>MK-3475-689</b> (NCT03765918)	<u>Oncologia</u>	III	Ensaio randomizado, aberto para avaliar o Pembrolizumab em combinação com a terapia adjuvante standard para estadios III-IVA do carcinoma loco regional da cabeça e pescoço.
<b>MK-3475-630</b> (NCT03833167)	<u>Oncologia</u>	III	Ensaio randomizado, dupla ocultação, controlado por placebo para avaliar o <i>Pembrolizumab</i> como terapia adjuvante pós cirurgia ou radioterapia em indivíduos com Carcinoma de Células Cutâneas local avançado.
<b>PERSPETIVE</b> (NCT02947347)	<u>Oncologia</u>	III	Ensaio Multicêntrico, controlado, com dupla ocultação para estudar o inibidor da Burton Tyrosine versus placebo, ambos em combinação com <i>Rituximab</i> para o tratamento de indivíduos com recente diagnóstico de Linfoma folicular.
<b>OLYMPIA</b> (NCT02032823)	Oncologia	III	Ensaio multicêntrico, Fase 3, randomizado, duplamente cego, paralelo, controlado por placebo para verificar a eficácia e segurança do Olaparib versus placebo como terapia adjuvante em pacientes com mutações gBRCA1/2 e cancro da mama primário HER2 negativo que tenham completado tratamento local definitivo e quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante.
<b>CARMEN-LC3</b> (NCT04154956)	Oncologia	III	Ensaio randomizado, Fase 3, aberto que estuda o SAR408701 Versus <i>Docetaxel</i> em pacientes previamente tratados para o Carcinoma de não pequenas células, não escamosas do pulmão com tumor positivo para CEACAM5

<b>Fort-1</b> (NCT03410693)	<u>Oncologia</u>	II/III	Ensaio randomizado, aberto, multicêntrico, fase 2 e 3 para avaliar a eficácia e segurança do Rogaratinib comparativamente a Quimioterapia em pacientes positivos para FGFR com carcinoma localizado avançado ou Urotelial metastático que tenham recebido anteriormente quimioterapia contendo platina.
<b>ICON B8011006</b> (NCT04165317)	<u>Oncologia</u>	III	Ensaio Fase 3, multinacional, randomizado, aberto com 3 braços em paralelo que estuda um anticorpo Anti-PD-1, PF-06801591, em combinação com indução BCG com ou sem BCG manutenção versus BCG induzida e manutenção em participantes (BCG Naive) com elevada risco cancro da bexiga sem invasão muscular.
<b>SOLSTICE</b> (NCT03869892)	<u>Oncologia</u>	III	Ensaio randomizado, aberto, fase 3 compara <i>Trifluridine/Tipiracil</i> em combinação com <i>Bevacizumab</i> a <i>Capecitabine</i> em combinação com <i>Bevacizumab</i> como primeira linha de tratamento em pacientes com Cancro Coloretal metastático que não são candidatos para terapia.
<b>M15-572</b> (NCT03104400)	<u>Reumatologia</u>	III	Ensaio Fase 3, randomizado, duplamente cego comparando <i>Upadacitinib</i> (ABT-494) a placebo e a <i>Adalimumab</i> em indivíduos com artrite psoriática ativa que tenham história de resposta inadequada a pelo menos um medicamento antirreumático não biológico modificado ( <b>SELECT-PsA</b> ).
<b>PUMA-NER-6203</b> (NCT04366713)	<u>Oncologia</u>	II	Ensaio Fase 2 que avalia a patologia do colon em pacientes com cancro da mama Her2 amplificado tratados com <i>Neratinib</i> .
<b>SERENA-2</b> (NCT04214288)	<u>Oncologia</u>	II	Ensaio randomizado, Fase 2, aberto, multicêntrico e paralelo que compara a eficácia e segurança utilizando Oral AZD9833 Versus <i>Fulvestrant</i> em mulheres com cancro da mama ER-positivo e HER2-negativo avançado.
<b>TED14856</b> (NCT03284957)	<u>Oncologia</u>	I/II	Ensaio Fase 1/2 que avalia a segurança, eficácia, farmacocinética e farmacodinâmica do SAR439859, administrado oralmente em monoterapia comparativamente com o <i>Palbociclib</i> em mulheres pós-menopausa com cancro da mama ER-positivo avançado.
<b>VIOLETTE</b> (NCT03330847)	<u>Oncologia</u>	II	Ensaio Fase 2, aberto, randomizado, multicêntrico verificar a segurança e eficácia de agentes sinalizados para reparar o ADN em combinação com <i>Olaparib</i> versus <i>Olaparib</i> em monoterapia no tratamento cancro

			da mama triplo negativo metastático em pacientes estratificados por alterações nos genes relacionados ao reparo homólogo recombinante (incluindo BRCA1/2).
<b>COMPLEMEENT-1</b> (NCT02941926)	<u>Oncologia</u> Cancro da Mama	IIIb	Ensaio aberto, multicêntrico, Fase 3b para aceder ao perfil de segurança e eficácia do <i>Ribociclib</i> em combinação com <i>Letrozole</i> para o tratamento do cancro de mama avançado em homens e mulheres com HR-positivo e HER2 negativo sem antecedentes de terapia hormonal.
<b>HER2-Climb</b> (NCT02614794)	<u>Oncologia</u> Cancro da Mama	II	Ensaio Fase 2, randomizado, duplamente cego, que compara <i>Tucatinib</i> versus Placebo ambos em combinação com <i>Capecitabine</i> e <i>Transtuzumab</i> em pacientes com carcinoma de mama HER2 + metastático ou localmente avançado, pré-tratado.e irressecável.
<b>PALLAS</b> (NCT02513394)	<u>Oncologia</u> Cancro da Mama	III	Ensaio randomizado, fase 3 com <i>Palbociclib</i> com terapia adjuvante endócrina standard versus apenas terapia adjuvante endócrina standard para cancro da mama HR-positivo e HER2-negativo.
<b>EL1SSAR</b> (NCT04148911)	<u>Oncologia</u> Cancro da Mama	III	Ensaio multicêntrico, aberto, fase 3b, braço único para estudar o perfil de segurança do <i>Atezolizumab</i> juntamente com <i>Nab-Paclitaxel</i> ou <i>Paclitaxel</i> no tratamento cancro da mama triplo negativo irressecável, localizado, avançado ou metastático.
<b>OPTIMUM-LT</b> (NCT03232073)	<u>Neurologia</u> (Esclerose Múltipla)	III	Ensaio multicêntrico, não comparativa, extensão do estudo A-058B301 para investigar a longo prazo a segurança, tolerabilidade e controlo do <i>Ponesimod 20mg</i> em participantes com esclerose múltipla recorrente.

\* Os estudos estão identificados através do ID de registo na plataforma **ClinicalTrials.gov**.

**Tabela III** - Atividades realizadas para cada EC durante o período de Estágio

<b>ENSAIOS CLÍNICOS - ATIVIDADES</b>	
<b>Título</b>	<b>Principais Procedimentos</b>
<b>PUMA-Ner203</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Participação na revisão do Contrato Financeiro;</li> <li>• Preparação de Documentação para submissão interna e à CEIC do estudo;</li> <li>• Preparação e Acompanhamento da Visita de Início;</li> </ul>
<b>SERENA-2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preparação de Documentação para submissão interna e à CEIC do estudo;</li> <li>• Acompanhamento da visita de Qualificação ao Centro;</li> <li>• Participação na revisão do Contrato Financeiro;</li> </ul>
<b>TED 14856*</b> Fase B & D	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Assistência ao IP no recrutamento de participantes;</li> <li>• Preparação de Visitas de Monitorização</li> <li>• Agendamento de procedimentos do estudo (exames, consultas);</li> <li>• Controlo da Medicação a entregar ao Participante;</li> <li>• Gestão da Deslocação do Doente</li> <li>• Gestão de Faturação do Estudo</li> <li>• Manutenção de Dossiês do Estudo Atualizados</li> <li>• Acompanhamento do Participante na Instituição</li> <li>• Manutenção da Validade dos Kits</li> </ul>
<b>VIOLETTE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Participação na revisão do Contrato Financeiro;</li> <li>• Preparação de Documentação para submissão interna e à CEIC do estudo;</li> <li>• Agendamento da Visita de Início;</li> </ul>
<b>COMPLEMEENT-01*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preparação de Visitas dos Participantes;</li> <li>• Preparação de Visitas de Monitorização;</li> <li>• Agendamento de procedimentos do estudo (exames, consultas)</li> <li>• Acompanhamento do Participante na Instituição</li> <li>• Manutenção de Dossiês do Estudo Atualizados</li> <li>• Gestão de Faturação do Estudo;</li> <li>• Controlo da Medicação a administrar ao Participante;</li> </ul>

<b>HER2-Climb*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preparação de Visitas dos Participantes;</li> <li>• Preparação de Visitas de Monitorização;</li> <li>• Agendamento de procedimentos do estudo (exames, consultas)</li> <li>• Gestão de Faturação do Estudo</li> <li>• Manutenção da Validade dos Kits</li> <li>• Acompanhamento do Participante na Instituição</li> </ul>
<b>PALLAS*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preparação de Visitas dos Participantes;</li> <li>• Controlo da Medicação a entregar ao Participante</li> <li>• <i>Follow - Up</i> dos Participantes</li> <li>• Acompanhamento do Participante na Instituição</li> <li>• Gestão de Faturação do Estudo</li> <li>• Manutenção de Dossiês do Estudo Atualizados</li> </ul>
<b>EL1SSAR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acompanhamento da visita de Início remota</li> <li>• Preparação de Documentação para submissão interna e à CEIC do estudo;</li> <li>• Acompanhamento do Participante na Instituição</li> <li>• Manutenção de Dossiês do Estudo Atualizados</li> </ul>
<b>MK15-572</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manutenção de Dossiês do Estudo Atualizados</li> <li>• Manutenção da Validade dos Kits</li> </ul>
<b>SOLSTICE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preparação de Documentação para submissão interna e à CEIC do estudo;</li> <li>• Preparação e Acompanhamento da visita de Qualificação ao Centro;</li> <li>• Participação na revisão do Contrato Financeiro;</li> </ul>
<b>ICON B8011006</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apoio ao IP na resposta ao Questionário de Feasibility</li> <li>• Preparação e Acompanhamento na visita de Qualificação do Centro</li> <li>• Preparação de Documentação para submissão interna e à CEIC do estudo;</li> </ul>
<b>Fort-1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preparação e Acompanhamento de Visita de Encerramento.</li> <li>• Manutenção de Dossiês do Estudo Atualizados</li> </ul>
<b>CARMEN-LC3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Participação na revisão do Contrato Financeiro;</li> <li>• Preparação de Documentação para submissão interna e à CEIC do estudo;</li> </ul>
<b>OLYMPIA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manutenção de Dossiês do Estudo Atualizados</li> </ul>

<b>PERSPETIVE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manutenção de Dossiês do Estudo Atualizados;</li> <li>• Reforço ao IP para o recrutamento;</li> </ul>
<b>MK-3475-630</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preparação e Acompanhamento de Visitas de Monitorização;</li> </ul>
<b>MK-3475-689</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Controlo da Validade dos Kits;</li> <li>• Reforço ao IP para o recrutamento;</li> <li>• Manutenção de Dossiês do Estudo Atualizados;</li> </ul>
<b>MK-3475-676</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Controlo da Validade dos Kits;</li> <li>• Reforço ao IP para o recrutamento;</li> <li>• Manutenção de Dossiês do Estudo Atualizados;</li> </ul>
<b>SUNSHINE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Controlo da Validade dos Kits</li> <li>• Preparação e Acompanhamento de Visitas dos Participantes e Visitas de Monitorização;</li> <li>• Agendamento de procedimentos do estudo (exames, consultas)</li> <li>• Auxílio ao IP na recolha de dados, preenchimento de CRF e resposta a queries</li> <li>• Acompanhamento do Participante na Instituição</li> <li>• Controlo da Medicação a entregar ao Participante;</li> <li>• Manutenção de Dossiês do Estudo Atualizados</li> <li>• Gestão de Amostras Biológicas</li> </ul>
<b>Measure Up 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Controlo da Validade dos Kits;</li> <li>• Preparação e Acompanhamento de Visitas dos Participantes e Visitas de Monitorização;</li> <li>• Agendamento de procedimentos do estudo (exames, consultas);</li> <li>• Auxílio ao IP na recolha de dados, preenchimento de CRF e resposta a queries;</li> <li>• Acompanhamento do Participante na Instituição;</li> <li>• Controlo da Medicação a entregar ao Participante;</li> <li>• Manutenção de Dossiês do Estudo Atualizados;</li> <li>• Gestão de Amostras Biológicas;</li> </ul>
<b>OPTIMUM-LT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acompanhamento do Participante na Instituição;</li> <li>• Auxílio ao IP na recolha de dados, preenchimento de CRF;</li> <li>• Preparação de Visitas dos Participantes;</li> <li>• Acompanhamento do Participante na Instituição</li> <li>• Controlo da Medicação a entregar ao Participante;</li> </ul>



Os EC desenvolvidos foram preferencialmente estudos de Fase III, facto abrangente a todo país, devido à baixa taxa de referenciação de Portugal para estudos de Fase I e II. Contudo, nos últimos anos, tem ocorrido um esforço para contrariar essa corrente por via dos ensaios de bioequivalência.

Comparativamente aos EC, os Estudos Observacionais também foram alvo de constante acompanhamento. Nas Tabelas IV e V constam os vários Estudos Observacionais nos quais intervêm diretamente e as funções desempenhadas em cada um deles.

**Tabela IV** - Estudos Observacionais com participação durante período de estágio

Nome	Área Clínica	Desenho	Título
<b>PSOLAR (NCT00508547)</b>	<u>Dermatologia</u> Psoríase e Artrite Psoriática	Cohort- Prospetivo	Estudo Observacional multicêntrico com registo aberto para participantes com Psoríase que são candidatos para terapia sistémica inclusive biológicos.
<b>Measure-AD (ID: H19-940)</b>	<u>Dermatologia</u> (Dermatite Atópica)	Cross- Sectional	Estudo Cross-sectional com o objetivo de analisar o impacto social, económico da doença em adolescentes e adultos com Dermatite Atópica ( <b>MEASURE-AD</b> )
<b>CARTAGO (PIM)</b>	<u>Oncologia</u>	Cohort- Retrospectivo	Estudo que pretende caraterizar o risco de trombose em doentes com cancro ( <b>CARTAGO</b> ).
<b>BrainMeds (D133FR00150)</b>	<u>Oncologia</u> Cancro do Pulmão	Cross- Sectional	Estudo Cross-Sectional que pretende identificar a presença de metástases cerebrais iniciais no diagnóstico de cancro NSCL com EFGRm em pacientes portugueses

**Tabela V** - Atividades realizadas no âmbito dos Estudos Observacionais durante o Estágio

<b>ESTUDOS OBSERVACIONAIS - ATIVIDADES</b>	
<b>Nome</b>	<b>Título</b>
<b>PSOLAR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preparação de Visitas dos Participantes;</li> <li>• Preparação de Visitas de Monitorização;</li> <li>• Auxílio ao IP na recolha de dados, preenchimento de CRF e resposta a queries</li> <li>• Acompanhamento do Participante na Instituição</li> </ul>
<b>Measure-AD</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Participação na revisão do Contrato Financeiro;</li> <li>• Preparação de Documentação para submissão interna e à CEIC do estudo;</li> <li>• Preparação e Acompanhamento da Visita de Início;</li> </ul>
<b>CARTAGO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Auxílio ao IP no preenchimento de CRF;</li> <li>• Manutenção de Dossiês do Estudo Atualizados</li> </ul>
<b>BrainMeds</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Participação na revisão do Contrato Financeiro;</li> <li>• Preparação de Documentação para submissão interna e à CEIC do estudo;</li> </ul>

Na fase final do estágio fui alocado principalmente ao serviço de oncologia médica com responsabilidade direta na gestão e coordenação de determinados ensaios oncológicos mediante prévia distribuição dos estudos entre os diferentes elementos da equipa de coordenação.

## Reflexão acerca do estágio na Academia CUF: Competências e Análise Crítica.

O Grupo José Mello e todas as suas instituições exibem uma cultura orientada para a investigação clínica que envolve todas as estruturas e profissionais. Realço a disponibilidade e abertura dos profissionais para colaborar em projetos de investigação pelo valor que reconhecem à IC e aos Ensaio Clínicos. Durante o estágio tive o privilégio de trabalhar diariamente com outros coordenadores, oportunidade que me permitiu reter bastante conhecimento e contactar com diferentes modelos de organização e coordenação de projetos.

A experiência adquirida enquanto coordenador de estudos na Academia CUF, em particular nos Hospitais CUF Descobertas e CUF Infante Santo, permitiu-me ter uma visão geral sobre toda a envolvimento em torno dos ensaios clínicos, estudos observacionais e PIMs portanto irei apenas fazer uma análise geral acerca da IC realizada num contexto de instituição privada.

Em primeiro ressaltar a evidente aposta, por meio da Academia CUF, num modelo de gestão diferenciada e profissionalizada para a implementação de estudos clínicos e desenvolvimento da IC. Por último, o Grupo José de Mello Saúde destaca-se pelo seu papel pró-ativo na criação de sinergias colaborativas com instituições de inovação e investigação como a Fundação Calouste Gulbenkian e AIBILI. Esta proximidade entre a investigação e a prestação de cuidados de saúde é reflexo da colocação da investigação verdadeiramente ao serviço da saúde dos portugueses. Por estas e outras razões, o Grupo CUF dispõe de um vasto potencial de conhecimento clínico adequado ao desenvolvimento de projetos de investigação. Este potencial é observável pelos inúmeros estudos para os quais as unidades e equipas da CUF são solicitados.

A Academia CUF, desde 2014, promoveu a criação de equipas multidisciplinares e profissionalizadas em investigação clínica e em formação pré e pós-graduada nas várias áreas da saúde. Nestas equipas estão incluídas as unidades de coordenação que operam diretamente nas instituições hospitalares contudo, toda a sua gestão é inteiramente independente da administração hospitalar. Este modelo centralizado de gestão pela Academia CUF simplifica as políticas de recrutamento, gestão de processos e assegura a consolidação de métricas. Sendo o grupo JMS uma entidade privada, a estratégia de desenvolvimento de estruturas de apoio à investigação e o regime de contratação de recursos humanos está descomplicado porque há uma desacentuação das limitações legais e económico-financeiras comparativamente ao evidenciado nas unidades hospitalares do SNS. O modelo delineado para as unidades do SNS obriga a uma sobrecarga dos profissionais para a prática de IC devido à escassez de recursos existentes proveniente das contínuas restrições impostas pelo Ministério das Finanças. No futuro, a estratégia ideal passa por prestar um constante suporte à IC nas unidades de saúde seja pela constituição de uma equipa local ou por via da sinergia entre os centros hospitalares e universidades com o intuito de desenvolver organizações académicas para a investigação que operem em colaboração para a concretização de estudos clínicos.

Na IC, a interoperabilidade dos diferentes sistemas e departamentos é uma valência funcional crucial para a comunicação e acesso a informação no que concerne à coordenação de estudos clínicos. Na Academia CUF verifica-se um contínuo cuidado em potenciar a eficiência dos processos entre as várias Partes.

## **Análise SOWT e Plano de Gestão do Risco**

Num mercado em crescimento e bastante competitivo, a eficiência, qualidade e elevada produtividade são os pilares para a atração de um maior número de ECs para os centros da Academia CUF. Consoante as atividades envolvendo a coordenação de estudos, efetuei um plano de análise de risco e identificadas propostas de mitigação (Tabela VII). Os riscos estão principalmente associados a:

- Dificuldades no Recrutamento;
- Falha no cumprimento de métricas (perspetiva do Promotor/CRO);
- Drop-outs de doentes (taxa de desistência dos doentes);
- Dificuldades no cumprimento de tarefas e tempo de estágio;
- Desvios ao protocolo;
- Falta de qualidade dos dados;
- Atraso na ativação dos centros (aprovações internas);

Desta forma é possível identificar os principais focos de risco e desenvolver um plano de ação preventivo para garantir a qualidade e eficácia dos processos. Após o término da atividade presencial desenvolvi uma Analise SWOT e uma Análise de Risco. Estas metodologias permitem reconhecer as valências e pontos críticos dentro de uma instituição com vista a melhoria estrutural, organizacional e dos processos existentes. A Análise SWOT tem o objetivo de auxiliar no planeamento estratégico para a gestão de processos através da identificação das forças, fraquezas, oportunidades, e ameaças dentro de um modelo de negócio. Através desta avaliação é possível apurar os processos-chave mas, acima de tudo, ajuda a identificar alvos de melhoria para os quais devem ser concebidas estratégias e medidas para assegurar o crescimento da Academia CUF.

- Gestão financeira independente e com departamento financeiro interno;
- Partilha de dados comum (drive) e metodologias de controlo das unidades (estudos e custos);
- Conjunto de documentos padronizados para apreciação interna de ECs e PIPs;
- Formação e especialização de recursos humanos;
- Celeridade na concretização de contratos financeiros (CTA);
- Valorização da IC e profissionais cientes da importância dos ECs;

## Strengths

- Lentidão na aprovação dos estudos de Data Protection Office (DPO);
- Infraestruturas e espaços físicos reduzidos (arquivo de documentação);
- Escassez de SOPs;
- Desequilíbrio no acompanhamento semanal efetuado nos diferentes centros (CUF Descobertas e CUF Infante Santo);
- Definição de métricas para quaisquer procedimentos major associados aos estudos;
- Falta de credibilidade perante estatuto de estagiário (serviços e profissionais);

## Weakness

# SWOT

## Threats

- Déficit competitivo entre Portugal e restantes países europeus;
- Demora nas aprovações das autoridades regulamentares (CEIC);
- Limitações no setor científico aquando de uma crise económica (Ex: crise 2008 - recuperação de 2010 até 2016);
- Déficit de potenciais participantes entre unidades privadas e públicas;
- Falta de financiamento para atividades científicas e tecnológicas;

## Opportunities

- Otimização de Sistemas internos para identificação de participantes para IC;
- Divulgação de ECs de interesse nas várias plataformas da Academia e Centros CUF;
- Melhoria do paradigma da IC em Portugal com criação da AICIB;
- Promoção de parcerias entre universidades e Academia para captação de talento (Ex: estágios do MEGIC);
- Desenvolvimento de consórcios entre instituições e investigadores para projetos nacionais e internacionais;
- Maior diversidade na especialidade dos ECs;

O atraso nos processos de aprovações internas pelo Departamento de Proteção de Dados foi reconhecido como um dos principais obstáculos afetos à coordenação de estudos. Este departamento, por via da aplicação do novo RGPD 2016/679, é responsável por garantir a proteção e o adequado tratamento dos dados relacionados com os estudos realizados nas unidades CUF.

A Análise de Risco é uma abordagem prática e disciplinada para lidar com riscos da Academia CUF que consequentemente afetam o cumprimento do plano de estágio. Na generalidade, o risco está inadvertidamente presente em todos os processos e atividades que, por sua vez acabam por afetar a habilidade de uma organização atingir os seus objetivos. A gestão de riscos é um processo que permite identificar os riscos, avaliar o seu impacto, implementar medidas capazes de reduzir esse risco e, durante este processo, monitorizar a eficiência das medidas de mitigação executadas. O principal outcome na aplicação de técnicas de análise de risco à Academia CUF é garantir a eficiência na utilização dos recursos e tempo na concretização plena dos objetivos a que a Academia CUF se propõe no âmbito da Coordenação de Estudos Clínicos.

		Severidade			
		Baixo	Médio	Elevado	Severo
Probabilidade	Raro	1	2	3	4
	Improvável	2	4	6	8
	Possível	3	6	9	12
	Provável	4	8	12	16

**Figura X-** Matriz 4x4 para classificação da gestão de risco

No Plano de Gestão de Risco, a categorização do risco subdivide-se entre Gestão do Projeto e Tarefas, Infraestrutura e Recursos e, por último, Comunicações e Relações Humanas. A gravidade do risco é calculada mediante a probabilidade (escala 1-4) e a severidade (escala 1-4) relativo à ocorrência de uma falha (Fig.X). Quanto maior for o grau de risco atribuído a um determinado processo, ação e tarefa, maiores e mais eficazes devem ser as medidas de mitigação de forma a reduzir rapidamente a falência do processo. A finalidade é reconhecer os riscos e identificar o impacto qualitativo e quantitativo para que medidas apropriadas possam ser tomadas a fim de mitigar cada risco independentemente da gravidade imputada a cada um deles. A sistematização de metodologias para gestão em IC proporciona a elaboração de processos mais eficientes, aumenta a competitividade da Academia CUF dentro da esfera da IC e eleva a probabilidade de sucesso na implementação de projetos de investigação.<sup>(58)</sup>

A análise de risco apresentada na Tabela VI incide sobretudo sobre algumas das tarefas da prática diária da gestão de estudos clínicos e tarefas diretamente associadas à concretização do plano de estágio.



**Tabela VI** - Plano de Gestão de Risco aplicável à Coordenação de Estudos Clínicos

Risco	Probabilidade (1 - 4)	Severidade (1 - 4)	Total	Medidas de Mitigação
<b>Falha no recrutamento</b> - dificuldade de inclusão de doentes	3	4	12	Motivar o IP; Acompanhamento das reuniões multidisciplinares; Garantir objetividade na definição do número “ <i>target</i> ” de participantes;
<b>Falha no cumprimento de métricas</b> - Atraso na introdução de dados	3	2	6	Garantir o preenchimento de dados (até 5 dias) no próprio dia de modo a evitar acumulação de tarefas; Criar dinâmica entre coordenadores para divisão de tarefas;
<b>Drop out dos doentes</b> - Falha no acompanhamento dos doentes	1	3	3	Proporcionar acompanhamento e um bom ambiente nas visitas; Garantir a maior celeridade e reduzir sobrecarga causada pelo estudo; Salientar a importância que o doente representa nos ensaios;
<b>Falta de qualidade de dados</b> - Falha na identificação e envio de amostras	1	4	4	Efetuar dupla verificação da identificação das amostras; Garantir presencialmente a recolha das amostras mesmo após marcação da recolha.
<b>Dificuldades no cumprimento de tarefas e atividades</b> - excesso de tarefas	4	3	12	Criar plano de gestão de tarefas diárias; Estabelecer um plano de priorização e calendarização de atividades; Criar dinâmica de equipa entre coordenadores para uma melhor divisão de tarefas;
<b>Perda da continuidade das tarefas</b>	3	2	6	Garantir a finalização das tarefas iniciadas; Aconselhável um documento de registo do ponto situação acerca de principais atividades, partilhado entre coordenadores;
<b>Falha no cumprimento do tempo estágio</b>	1	4	4	Evitar ausências constantes e prolongadas; Preenchimento e atualização constante da folha de presenças e do registo de horas dos estagiários;
<b>Falha no cumprimento de métricas</b> - Atraso na obtenção de documentos essenciais para ativação do centro	2	3	6	Base de dados com documentos padronizados, CVs e Certificados GCP atualizados; Antever documentos essenciais para ativação do centro e iniciar recolha antecipada dos mesmos;

<b>Falha no cumprimento de métricas</b> - Atraso no desenvolvimento e assinatura do CTA	3	3	9	Cumprimento de SOP para desenvolvimento e conclusão de um CTA; Estimular a interoperabilidade entre coordenadores, Dept. Financeiro; Criar um modelo CTA aplicável ao centro par mais céleres revisões;
<b>Desvios ao protocolo</b> - Ausência dados e documentos fonte no <i>Patient File</i>	1	3	3	Promover sistema de arquivo de documentos fonte mal estes estejam em conformidade e com os dados inseridos. Promover a replicação de dados em formato escrito e eletrónico.
<b>Desvio ao protocolo</b> - Falha na entrega correta da medicação	1	4	4	Efetuar dupla verificação na entrega da medicação;
<b>Desvio ao protocolo</b> - Falha no cumprimento de visitas por protocolo	2	3	6	Definir visita futura automaticamente na visita antecedente, caso não seja possível verificar com antecedência a disponibilidade do IP e do participante; Relembrar participante da importância do estudo e a importância de comparecer;
<b>Falha no cumprimento de métricas</b> - Atraso nas aprovações internas – DPO e CES	4	3	12	Sensibilizar DPO e CES da celeridade destes processos e solicitar tempos de resposta rápida; Maior rigor na verificação dos documentos enviados para ambos os departamentos para antecipar a sua autorização;
<b>Drop out dos doentes</b> - Falha no processo de reembolso aos participantes	3	2	6	Sensibilização de Dept. Financeiro e Promotor/CRO para agilizar reembolso dos custos dos participantes; Priorizar despesas de montantes mais elevados e de participantes menos pacientes; Revisão a dos custos e submissão de faturas sistemática; Desenvolver SOP para reembolso a participantes;
<b>Desvios ao protocolo</b> - Falha na compliance de procedimentos de estudo	2	3	6	Identificar falhas recorrentes e garantir treino adequado; Desenvolver numa fase inicial um sistema/processo/documento orientador para realização dos procedimentos;
<b>Drop-out de doentes</b> - Faturação incorreta dos custos	4	2	8	Criação de entidades para facilitar processo de faturação dos procedimentos de ensaios; Acautelar junto dos serviços administrativos a correta entidade a faturar;

<b>Dificuldades na realização de tarefas/atividades</b> - Falta de disponibilidade dos profissionais	3	3	9	Informar logo na fase inicial do estudo das responsabilidades envolvidas; Promover reconhecimento de carreira para profissionais e reconhecimento financeira dos serviços envolvidos; Auxiliar e agilizar nos procedimentos do estudo;
<b>Falha na adaptação aos vários projetos da Academia</b>	3	2	6	Promover comunicação aberta e transparente; Acompanhamento inicial nos vários projetos; Maior envolvimento com os projetos de trabalho em curso;
<b>Atraso na realização de tarefas</b> - Falta de autonomia, pró-atividade	1	3	3	Formação inicial <i>side by side</i> ; Contactar com diferentes protocolos de diferentes áreas terapêuticas;
<b>Atraso na realização de tarefas</b> - Escassez de tempo e difícil comunicação	2	4	8	Estabelecer um plano de priorização e calendarização de atividades; Criar dinâmica de equipa entre coordenadores para uma melhor divisão de tarefas; Desenvolver canais de comunicação simples e práticos;
<b>Atraso nas aprovações internas (DPO)</b> - difícil comunicação	4	3	12	Rever documentação para aprovação; Estabelecer prazos para resposta; Desenvolver canais de comunicação direta e clara;
<b>Carência de projetos de iniciativa do investigador</b> - débil comunicação e acompanhamento	3	3	9	Fomentar PIMs com garantia de prémios para a investigação anuais; Enaltecer o papel da Academia CUF junto de todos os profissionais; Fornecer documentos base para submissão - acompanhar e esclarecer quaisquer dúvidas que possam surgir;
<b>Falta de competitividade com outros centros</b>	4	2	8	Equipas multidisciplinares e especializadas. Reunir anualmente com promotores de modo conhecer áreas clínicas de interesse e dar a conhecer a potenciais IPs. Apresentar taxas de recrutamento superiores a 80%

Legenda - Categoria de Risco	
	Gestão dos Projetos e Tarefas
	Infraestruturas e Recursos
	Comunicações e Relações Humanas

De acordo com o Plano de Gestão de Risco (Tabela VI) apresentado, evidenciou-se que os principais fatores de risco a ter em conta no que concerne às tarefas de um Coordenador de estudos clínicos são:

- Difícil comunicação interna com o Departamento de Proteção de Dados que implica maiores tempos de aprovação interna. Neste ponto seria importante garantir um maior rigor nos ficheiros e documentos enviados para revisão e estabelecer institucionalmente prazos máximos de resposta.
- Incumprimento do recrutamento expectável. De forma a diminuir este risco deve-se promover redes de referência interna e externas e manter objetividade e realismo no número de participantes passíveis de recrutar.
- Gestão e organização de tarefas deficiente. Nesta âmbito assegurar planeamento e calendarização das atividades de forma a garantir tempo de resposta a questões inesperadas e urgentes.

Na Tabela VI estão definidas medidas preventivas para controlo do risco identificado, resultando na melhoria dos processos internos. Em suma, a Academia CUF cumpre as métricas requeridas pelos vários stakeholders no que compete à gestão e implementação de projetos de investigação.

A única contrariedade ao plano de estágio foi devido à uma suspensão por tempo indeterminado das atividades de estágio por indicação da Direção da Universidade NOVA de Lisboa e a NOVA Medical School através Circular da Direção nº 042/2020, no dia 09 de Março de 2020. Esta interrupção esteve relacionada com as contrariedades causadas pela pandemia COVID-19 que originou a impossibilidade de retornar ao exercício de até ao término do estágio.



## **Conclusão**

Este é o momento para se ir mais longe no conhecimento e Portugal necessita de planejar a longo prazo. Após discutidas algumas das principais barreiras que correntemente afetam a investigação em Portugal, a investigação clínica deve caminhar para novos patamares e a sua valorização e reformulação devem servir como apoio a novas ideias, aos profissionais, aos centros e a todos os *stakeholders* envolvidos. A CUF S.A. através da sua Academia deseja inovar, atrair mais ensaios e estudos e estabelecer-se na rede de centros europeia para a investigação clínica.

De salientar a oportunidade enriquecedora de partilhar esse ADN para a investigação nesta instituição, na qual pude conviver e trabalhar com excelentes profissionais com quem pude desenvolver diferentes projetos em diferentes áreas terapêuticas. Desenvolvi diversas competências pessoais que se refletem ao nível do aumento da autonomia, pro-atividade. Relativamente às competências profissionais evidenciam-se a capacidade de priorização, planeamento e gestão de atividades envolvendo os estudos e ensaios clínicos.

Por fim, apenas evidenciar que a investigação clínica beneficia com a promoção de programas e iniciativas educativas (formações e cursos) como a criação do Mestrado de Gestão em Investigação Clínica. Desta forma, seremos um país não só com excelentes profissionais especializados, porém instruídos para a relevância da IC para a saúde individual e pública. Prova disso é o requisito da investigação e ensaios clínicos para transpormos a pandemia instalada pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19) que, conseqüentemente, tornou o tema da investigação e dos ECs fortemente destacado pela comunicação social.

## Referências

1. PricewaterhouseCoopers. Ensaios clínicos em Portugal [Internet]. Apifarma. 2013. Available from: [http://www.aibili.pt/ficheiros/EstudoInvestigClinica\\_em\\_Portugal\\_jun2013vf.pdf](http://www.aibili.pt/ficheiros/EstudoInvestigClinica_em_Portugal_jun2013vf.pdf)
2. Assembleia da República. Lei nº 21/2014, de 16 de abril - Aprova a lei da investigação clínica. Diário da República, 1A série - Nº 75 [Internet]. 2014;2450–65. Available from: <https://dre.pt/application/dir/pdf1sdip/2014/04/07500/0245002465.pdf>
3. Rubio DMG, Schoenbaum EE, Lee LS, Schteingart DE, Marantz PR, Anderson KE, et al. Defining translational research: Implications for training. Acad Med. 2010;85(3):470–5.
4. Newsfarma. Portugal entra na rede de investigação translacional internacional EATRIS. 07/06/2018 [Internet]. 2018; Available from: <https://www.newsfarma.pt/noticias/6719-portugal-entra-na-rede-de-investigacao-translacional-internacional-eatris.html>
5. Institution of Translational Health Sciences. Definitions of Clinical and Translational Research [Internet]. [cited 2020 May 2]. Available from: <https://www.iths.org/investigators/definitions/definitions-of-clinical-and-translational-research/>
6. Antunes JL. INVESTIGAÇÃO CIENTÍFICA E PLANO NACIONAL DE SAÚDE - Análise Especializada do Plano Nacional de Saúde 2011 -2016. 2010;
7. Health Cluster Portugal. Projeto “Do IT”- Desenvolvimento e operacionalização da investigação de Translação [Internet]. 2015. Available from: [http://healthportugal.com/Quem\\_somos/projetos/hcp-orientacoes-investigacao-translacao-abr2015.pdf](http://healthportugal.com/Quem_somos/projetos/hcp-orientacoes-investigacao-translacao-abr2015.pdf)
8. Sayanda J. Porque a investigação clínica é tão importante para Portugal. Diário de Notícias [Internet]. 2017 May 23; Available from: <https://www.dn.pt/opiniao/opiniao-dn/convidados/porque-a-investigacao-clinica-e-tao-importante-para-portugal-8500892.html>
9. PricewaterhouseCoopers. Ensaios clínicos em Portugal [Internet]. Apifarma. 2019. Available from: [https://www.apifarma.pt/publicacoes/siteestudos/Documents/PwC\\_APIFARMA\\_Relatorio\\_Ensaios\\_Clinicos\\_Fev2019.pdf](https://www.apifarma.pt/publicacoes/siteestudos/Documents/PwC_APIFARMA_Relatorio_Ensaios_Clinicos_Fev2019.pdf)
10. Ensaios clínicos [Internet]. LUSA. 2019 [cited 2020 Apr 12]. Available from: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2019/03/01/ensaios-clinicos/>
11. Rute I, Ribeiro S, Alves R, Ana C, Nogueira M, Lopes C, et al. Ensaios clínicos em Portugal. 2016;1–11.
12. Lackey DP. Clinical research in developing countries: recent moral arguments. Cad saúde pública / Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Esc Nac Saúde Pública. 2002;18(5):1455–61.
13. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) [Internet]. [cited 2020 Oct 10]. Available from: <https://www.ich.org/>
14. Agency EM. General considerations for clinical trials. Good Clin Pract J. 1997;4(4):25–32.
15. Karlberg JP, Speers MA. Revisão de Estudos Clínicos: Um Guia para o Comitê de Ética [Internet]. 2010. 1–160 p. Available from: [https://www.pfizer.com/sites/default/files/research/research\\_clinical\\_trials/ethics\\_committee\\_guide\\_portuguese.pdf](https://www.pfizer.com/sites/default/files/research/research_clinical_trials/ethics_committee_guide_portuguese.pdf)
16. Akhondzadeh S. The importance of clinical trials in drug development. Avicenna J Med Biotechnol. 2016;8(4).
17. PORTUGAL. Ministério da Saúde. DGS. Plano nacional de saúde: Revisão e extensão a 2020. Direção-Geral da Saúde. 2015;38.
18. Freitas AC, Guardar. Investimento em ciência continua a aumentar em Portugal. Público [Internet]. 2018 Jun 30; Available from: <https://www.publico.pt/2018/06/30/ciencia/noticia/investimento-em-ciencia-continua-a-aumentar-em-portugal-1836377>
19. Direção-Geral de Estatísticas da Educação e Ciência (DGEEC). INQUÉRITO AO POTENCIAL CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO NACIONAL - IPCTN18. 2019;
20. Fundação para a ciência e tecnologia (FCT). Saúde, Investigação Clínica e De Translação. Agenda Temática Investig E Inovação. 2019;2019:1–99.

21. PORDATA. Despesas em I&D por sector de execução em % do PIB [Internet]. [cited 2020 Oct 11]. Available from: [https://www.pordata.pt/Europa/Despesas+em+actividades+de+investigação+e+desenvolvimento+\(I+D\)+em+percentagem+do+PIB+por+sector+de+execução-1674](https://www.pordata.pt/Europa/Despesas+em+actividades+de+investigação+e+desenvolvimento+(I+D)+em+percentagem+do+PIB+por+sector+de+execução-1674)
22. Alexandre Lourenço. Investigação Clínica no Hospital Público. Just News [Internet]. 2019 Apr 2; Available from: <https://justnews.pt/artigos/investigacao-clinica-no-hospital-publico#.XqrruqhKg2z>
23. Agencia Lusa. Ensaio clínico no Hospital da Feira aumentaram e já houve 26 em 2019 [Internet]. Diário de Notícias. 2019 [cited 2020 Apr 15]. Available from: <https://www.dn.pt/lusa/ensaio-clinico-no-hospital-da-feira-aumentaram-e-ja-houve-26-em-2019-11003854.html>
24. Governo de Portugal. Programa do XXI Governo Constitucional. Gov Const [Internet]. 2014;(1):1–262. Available from: <http://www.portugal.gov.pt/pt.aspx>
25. APIFARMA. APIFARMA PROMOVE FORMAÇÃO DE ADMINISTRADORES HOSPITALARES EM INVESTIGAÇÃO EM SAÚDE [Internet]. 2017. Available from: <https://www.apifarma.pt/salaimprensa/noticias/Paginas/APIFARMA-promove-formação-de-Administradores-Hospitales-em-Investigação-em-Saúde.aspx>
26. Saúde M. A Organização Interna e a Governação dos Hospitais. 2010.
27. Conselho de Ministros. Decreto-Lei 63/2019. Diário da República - I Série-B.
28. República A da. Decreto-Lei n.º 18/2017 de 10 de fevereiro. Diário da República - I série [Internet]. 2017;(iii):694–720. Available from: <http://data.dre.pt/eli/dec-lei/18/2017/02/10/p/dre/pt/html>
29. República A da. Lei n.º 48/90 de 24 de Agosto. Vols. 195-Iª S, Diário da Republica. 1990. p. 3452–9.
30. Republica A da. Lei n.º 27/2002 de 8 de Novembro. D Da Repub [Internet]. 2002;I(258):7150–4. Available from: <https://dre.pt/application/file/425435>
31. Varela R, Guedes R, Huws U, Play S, Leys C, Kennedy P. História do Serviço Nacional de Saúde em Portugal: a saúde a a força de trabalho, do Estado Novo aos nossos dias. 2016;256.
32. Administração Central do Sistema de Saúde. Criação de Centros de Responsabilidade Integrados (CRI) no SNS [Internet]. 8 de Março. 2017. Available from: <http://www.acss.min-saude.pt/2017/03/08/criacao-de-centros-de-responsabilidade-integrados-no-sns/>
33. Ministros P do C de. Decreto-Lei n.º 61/2018— 3 de agosto de 2018. Decreto-Lei n.º 61/2018 Portugal: Presidência do Conselho de Ministros; 2018 p. 3771–7.
34. República A da. Resolução do Conselho de Ministros n.º 22/2016. Diário da República, 1.ª série — N.º 70 — 11 de abril de 2016 2016.
35. Just News. A aposta nos Centros Académicos Clínicos [Internet]. 5 de maio. 2017. Available from: <https://justnews.pt/noticias/centros-academicos-clinicos-tem-o-apoio-inequivoco-do-presidente-da-republica#.X0kZwehKg2y>
36. Presidência do Conselho de Ministros DDR. Resolução do Conselho de Ministros n.º 20/2016. 2016;1190–1. Available from: [https://dre.pt/web/guest/home/-/dre/74094658/details/maximized?p\\_auth=IUksz3UG](https://dre.pt/web/guest/home/-/dre/74094658/details/maximized?p_auth=IUksz3UG)
37. Diário da República Portuguesa. Decreto-Lei n.º 60/2018 de 3 de agosto. 2018 p. 3771–7.
38. Heitor M. Desafios e oportunidades do conhecimento : 2019;1–25. Available from: [https://www.encontrociencia.pt/Texto-MH\\_desafios-do-conhecimento-v31jun2019.pdf](https://www.encontrociencia.pt/Texto-MH_desafios-do-conhecimento-v31jun2019.pdf)
39. Presidência do Conselho de Ministros DDR. Resolução do Conselho de Ministros n.º 27/2018. Diário da República, 1.ª série — N.º 49 — 9 de março de 2018 2018 p. 1244–6.
40. CUF; AIBILI. CUF e AIBILI celebram parceria na investigação clínica. 2020. p. 1.
41. William Reed Business Media Ltd. Clinical sites get their own industry group. 2012; Available from: <https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2012/10/16/Research-sites-get-industry-group>
42. INFARMED. Estatísticas de Avaliação de Ensaio Clínicos. Avaliação Anual [Internet]. 2019 [cited 2020 Sep 3]. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed-en/human-medicines/statistics-of-clinical-trials-assessed-by-infarmed>



43. Mahanjit Konwar, Debdipta Bose, Nithya J. Gogtay and UMT. Investigator-initiated studies: Challenges and solutions. *Perspect Clin Res* [Internet]. 2018;9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6176691/>
44. Saúde M. Decreto-Lei n.º 208/2015 de 24 de setembro. *Diário da República*, 1.ª série — N.º 187 — 24 de setembro de 2015 2015 p. 8450–1.
45. Butryn T, Cornejo K, Wojda TR, Papadimos TJ, Gerlach AT, Deb L. Keys to success in clinical trials : A practical review. *Int J Acad Med* [Internet]. 2016; Available from: [https://www.researchgate.net/publication/309036168\\_Keys\\_to\\_success\\_in\\_clinical\\_trials\\_A\\_practical\\_review](https://www.researchgate.net/publication/309036168_Keys_to_success_in_clinical_trials_A_practical_review)
46. Agency EM. Guideline for good clinical practice E6(R2). 2018;6(December 2016):1–68.
47. Belinda VN, Annette M, Christiane P. The impact of clinical trial units on the value of clinical research in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2018;1–8.
48. Serviço Nacional de Saude. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P [Internet]. 2016 [cited 2020 Apr 25]. Available from: <https://www.sns.gov.pt/entidades-de-saude/infarmed-autoridade-nacional-do-medicamento-e-produtos-de-saude-ip/>
49. Veloso A. História da CEIC. Cent Ética para a Investig Clínica [Internet]. 2009; Available from: <http://www.ceic.pt/documents/20727/58009/História/960e81e5-5a88-42ba-acb1-4cd3896f2e20>
50. Parlamento Europeu, Europeia C da U. REGULAMENTO (UE) 2016/679 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO. *J Of da União Eur* [Internet]. 2016; Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/HTML/?uri=CELEX:32016R0679&from=EN>
51. Comissão Nacional de Proteção de Dados ( CNPD. Regulamento Geral de Proteção de Dados ( RGPD ) no contexto da Investigação Clínica, Dados pessoais para efeitos do RGPD,. 2018;1–14.
52. Global Health Trials. Global Health Research Process Map [Internet]. [cited 2020 May 13]. Available from: <https://processmap.tghn.org/>
53. Roche Farmacêutica Química L. Questionário de exequibilidade (Feasibility) [Internet]. [cited 2020 May 13]. Available from: <https://www.roche.pt/corporate/index.cfm/farmaceutica/ensaios-clinicos-profissionais-desade/fatores-chave-para-o-sucesso/questionario-de-exequibilidade-feasibility>
54. Global Health Trials. Procedures for Study Initiation visit [Internet]. [cited 2020 May 15]. Available from: <https://processmap.tghn.org/mapnode/study-initiation-visit>
55. Wright B. Monitoring, Close-Out Visits, and Archiving [Internet]. *A Comprehensive and Practical Guide to Clinical Trials*. Elsevier Inc.; 2017. 175–179 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-804729-3.00016-X>
56. European Medicines Agency. Scientific guidance on post-authorisation efficacy studies - Draft guidance. 2015;44(November):1–14. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/11/WC500196379.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/11/WC500196379.pdf)
57. European Medicines Agency. Module VIII – Post-authorisation safety studies (Rev 3). RegS09 [Internet]. 2012;(February):1–47. Available from: <http://www.jfda.jo/Download/JPC/TheGoodPharmacovigilancePracticev2.pdf>
58. Gregory M. Becker. A practical risk management approach. In: 2004 PMI Global Congress Proceedings [Internet]. North America, Anaheim, CA; 2004. Available from: <https://www.pmi.org/learning/library/practical-risk-management-approach-8248>

## Anexos

- A. Parecer do Orientador
- B. Declaração de duração e carga horária por parte do serviço competente da Instituição acolhedora

## A. Parecer do Orientador



UNIVERSIDADE  
**NOVA**  
DE LISBOA



Escola Nacional  
de Saúde Pública  
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade  
de aveiro

### PARECER

No âmbito curso do 2.º Ciclo de Estudos conducente ao grau de Mestre em Gestão de Investigação Clínica, Mestrado que resulta da colaboração entre a Universidade NOVA de Lisboa (Nova Medical School | Faculdade de Ciências Médicas (NMS | FCM), NOVA Information Management School, Escola Nacional de Saúde Pública) e a Universidade de Aveiro, e na categoria de Orientadora, venho por este meio declarar que o Relatório de Estágio, intitulado "*Estágio em Coordenação de Estudos Clínicos na CUF Academic Research Medical Center*", realizado pelo aluno Simão Ferreira, se encontra finalizado, reunindo as condições para ser apreciado e defendido.

O Orientador

---

Prof. Doutora Nélia Gouveia

Investigadora Auxiliar da NOVA Medical School | Faculdade de Ciências Médicas da UNL  
Professora Auxiliar Convidada da Universidade de Aveiro

Lisboa, 8 Fevereiro 2021

**B. Declaração de duração e carga horária por parte do serviço competente da Instituição acolhedora**



**Declaração**

Para os devidos efeitos, declara-se que o aluno Simão Pedro Grilo Ferreira realizou um estágio curricular na CUF Academic and Research Medical Center, que inclui atividades de Coordenação de Estudos Clínicos. O estágio decorreu entre 01 de Outubro de 2019 a 10 de Março de 2020, perfazendo um total de 672 horas.

Lisboa, 08 de Fevereiro de 2021

**Direção da CUF Academic and Research Medical Center**

---

Dr.ª Anabela Possidónio